

**ASSURANCE QUALITÉ EN DISSECTION VIRTUELLE
DES FAISCEAUX DE LA MATIÈRE BLANCHE PAR
TRACTOGRAPHIE**

par

Alexandre Gauvin

Mémoire présenté au Département d'informatique
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, 23 août 2016

Le 23 août 2016,

le jury a accepté le mémoire de
Monsieur Alexandre Gauvin
dans sa version finale.

Membres du jury

Professeur Maxime Descoteaux
Directeur de recherche
Faculté des sciences, département d'informatique

Professeur Pierre-Michel Bernier
Membre interne
Faculté des sciences de l'activité physique

Professeur Jean Goulet
Président-rapporteur
Faculté des sciences, département d'informatique

Avant-Propos

Nous sommes à l'ère où l'homme programme une machine afin de comprendre comment son propre cerveau fonctionne.

En 2014, j'ai mis les pieds dans un laboratoire garni de rigoureux scientifiques qui ont à cœur la quête de la vérité. J'ai tout de suite su que j'étais à ma place. Durant mon parcours en imagerie de la connectivité cérébrale, j'ai été sensibilisé au besoin grandissant d'une solide assurance qualité dans ce domaine qui évolue si rapidement. Les derniers siècles ont apportées de nombreuses et excitantes innovations technologiques, mais ne sont pas dépourvues de pièges. En tant qu'experts, nous devons agir avec responsabilité. La tractographie est un puissant outil qui doit être utilisé avec prudence...

Ce mémoire est d'abord composé d'une brève revue de la dissection cérébrale virtuelle. Elle se veut éducative car j'ai le souci du passage de la connaissance et de la vulgarisation. Ainsi, elle offre un point de départ aux prochains chercheurs, comme d'autres ouvrages l'ont été pour moi. Ensuite, j'ai l'honneur de présenter un article, en corédaction avec le Professeur Maxime Descoteaux et le Professeur Laurent Petit, qui sera prochainement soumis à la revue NeuroImage pour sa publication à la communauté neuroscientifique.

Étant petit, je rêvais d'être un inventeur ou un astronaute, comme plusieurs ayant eu ces idées de grandeur. À défaut de créer un nouveau gadget ou de marcher sur la Lune, ceci est un immense pas pour le jeune homme que je suis et sera, je l'espère, un petit pas de géant pour l'humanité...

Sommaire

Ce mémoire est divisé en quatre chapitres. D’abord, une introduction initie le lecteur au domaine des neurosciences. Ensuite, le [chapitre 1](#) décrit les étapes de la dissection virtuelle par tractographie, à partir du phénomène physique de la diffusion jusqu’aux mesures statistiques des structures de la matière blanche. Le [chapitre 2](#) présentera une nouvelle méthode d’assurance qualité, basée sur l’analyse volumique des faisceaux de la matière blanche, la contribution principale de ce mémoire. Finalement, la conclusion contient une discussion des problématiques non résolues ainsi que des perspectives d’avenir pour la tractographie.

Mots-clés: axone ; cerveau ; connectivité ; dissection virtuelle ; faisceau ; imagerie par résonance magnétique nucléaire de diffusion ; matière blanche ; neurone ; saturation ; tractographie ; tractométrie ; volume.

Remerciements

Je remercie particulièrement ces personnes et organismes qui ont été des ressources précieuses durant la maîtrise et pour la rédaction de ce mémoire.

Daniel Gauvin, Jenny Cadieux et Laurent Petit Aide à la rédaction et correction

Amis et parents Support moral et financier

Mathieu Germain et Marc-Alexandre Côté Support Smart-Dispatch

Équipe du SCIL Entraide et support continuuel

CRSNG Bourse du programme CREATE-MIA

Fondation FORCE Support financier

Calcul Québec Ressources en calcul de haute performance

Thomas Deerinck Images SEM

DIPY, FreeView, MRView, 3DSlicer Outils pour la création des figures

Aussi, je remercie spécialement le **Professeur Maxime Descoteaux** de m’avoir invité dans cette aventure et supporté de façon exceptionnelle. Il promouvoit l’autonomie et enseigne le métier de chercheur comme on s’attendrait du meilleur des mentors. J’ai été encouragé à voler de mes propres ailes et à écrire de ma propre plume, mais le décollage n’a pas été facile. Cependant, la fierté et la confiance en soi qui en résulte est profonde. Merci !

Ce fut et c’est encore un grand honneur de faire partie du Sherbrooke Connectivity Imaging Lab et d’être influencé par des gens aussi talentueux.

Table des matières

Avant-Propos	ii
Sommaire	iii
Remerciements	iv
Table des matières	v
Abréviations	vii
Liste des tableaux	ix
Liste des figures	x
Glossaire	xii
Introduction	1
1 Dissection virtuelle du cerveau	5
1.1 Acquisition d'image	7
1.1.1 La diffusion	7
1.1.2 L'acquisition	8
1.2 Traitement de signal	9
1.2.1 Estimation du phénomène local de diffusion	9
1.2.2 Contributions en traitement de signal IRMd	11
1.3 Tractographie	15

TABLE DES MATIÈRES

1.3.1	Tractographie locale	16
1.3.2	Filtrage et contraintes	22
1.4	Dissection virtuelle	25
1.5	Tractométrie	28
1.6	Conclusion	32
2	Saturation Analysis (SATA)	34
2.1	Introduction	37
2.2	Methods	40
2.2.1	MRI Acquisition	40
2.2.2	Streamline Tractography	41
2.2.3	Bundle Segmentation	41
2.2.4	Saturation Analysis (SATA)	43
2.3	Results	47
2.4	Discussion	53
2.4.1	Specific needs for each bundle	53
2.4.2	Tractography Biases Conceal Test-Retest True Variability	55
2.4.3	Saturation Is Affected by Tractography Parameterization	55
2.4.4	Why Be Tolerant?	57
2.4.5	What Is the Volume of a Streamline?	58
2.4.6	What is the effect of streamline order on SATA?	58
2.5	Conclusion	59
A	Particle Filter Tracking Parameters	60
	Conclusion	61
A	Encodage colorimétrique	64
B	Pipeline de traitement de signal IRMd	65

Abréviations

Français

AF Faisceau Arqué

CST Faisceau corticospinal

CSF Liquide céphalorachidien

DTI Imagerie par tenseur de diffusion

FA Anisotropie fractionnelle

IFOF Faisceau fronto-occipital inférieur

IRM Imagerie par résonance magnétique

IRMd IRM de diffusion

UF Faisceau unciné

ABRÉVIATIONS

Anglais

AF Arcuate Fasciculus

CSF Cerebrospinal Fluid

DTI Diffusion Tensor Imaging

dMRI Diffusion MRI

FA Fractional Anisotropy

GM Grey Matter

GMWMI Grey Matter / White Matter Interface

IFOF Inferior Fronto-Occipital Fasciculus

MRI Magnetic Resonance Imaging

SATA SATuration Analysis

strml Streamline

UF Uncinate Fasciculus

vx Voxel

WM White Matter

Liste des tableaux

2.1	Tractography Algorithms Characteristics	57
-----	---	----

Liste des figures

1	Anatomie cérébrale	2
2	Image pondérée T1	3
1.1	Pipeline de dissection virtuelle	6
1.2	Simulation de la diffusion	7
1.3	Imagerie par résonance magnétique de diffusion	8
1.4	Imagerie par tenseurs de diffusion (DTI)	9
1.5	Tractographie DTI vs. fODF	10
1.6	Estimation du phénomène local de diffusion	12
1.7	<code>scil_animate_dwi.py</code>	13
1.8	<code>scil_assess_registration_quality.py</code>	14
1.9	Tractogramme	15
1.10	Tractographie locale	17
1.11	Amorçage	18
1.12	Traçage	20
1.13	Critères d'arrêt	21
1.14	Contraintes anatomiques	22
1.15	Contraintes microstructurelles	24
1.16	Segmentation manuelle	26
1.17	Segmentation automatique	27
1.18	Imagerie de densité de tractes (TDI)	28
1.19	Volume des faisceaux	29
1.20	Profilométrie	30
1.21	Connectométrie	31

LISTE DES FIGURES

2.1	Spatial Extent	38
2.2	Bundle Segmentation	42
2.3	SATA Curve	44
2.4	Bundle Comparison (Curves)	49
2.5	Bundle Comparison (Bars)	50
2.6	Test-Retest Variability	51
2.7	Tractography Algorithms Comparison	52
2.8	IFOF vs. AF	54

Glossaire

Tracte (Streamline) Courbe virtuelle tridimensionnelle représentant une connexion.

Faisceau (Tract or Bundle) Groupe d'axones (anatomie) ou de tractes. (tractographie) représentant généralement une structure fonctionnelle de la matière blanche. (ex. : le faisceau arqué, le faisceau corticospinal).

Tractographie Processus computationnel produisant des tractes.

Amorçage (Seeding) Initialisation de la tractographie par positionnement des point initiaux.

Traçage (Tracking) Production d'une tracte en suivant pas à pas la direction de l'estimation locale de diffusion.

Arrêt (Stopping) Fin du traçage par l'atteinte de critères spécifiques.

Tractogramme Ensemble des tractes produites par la tractographie.

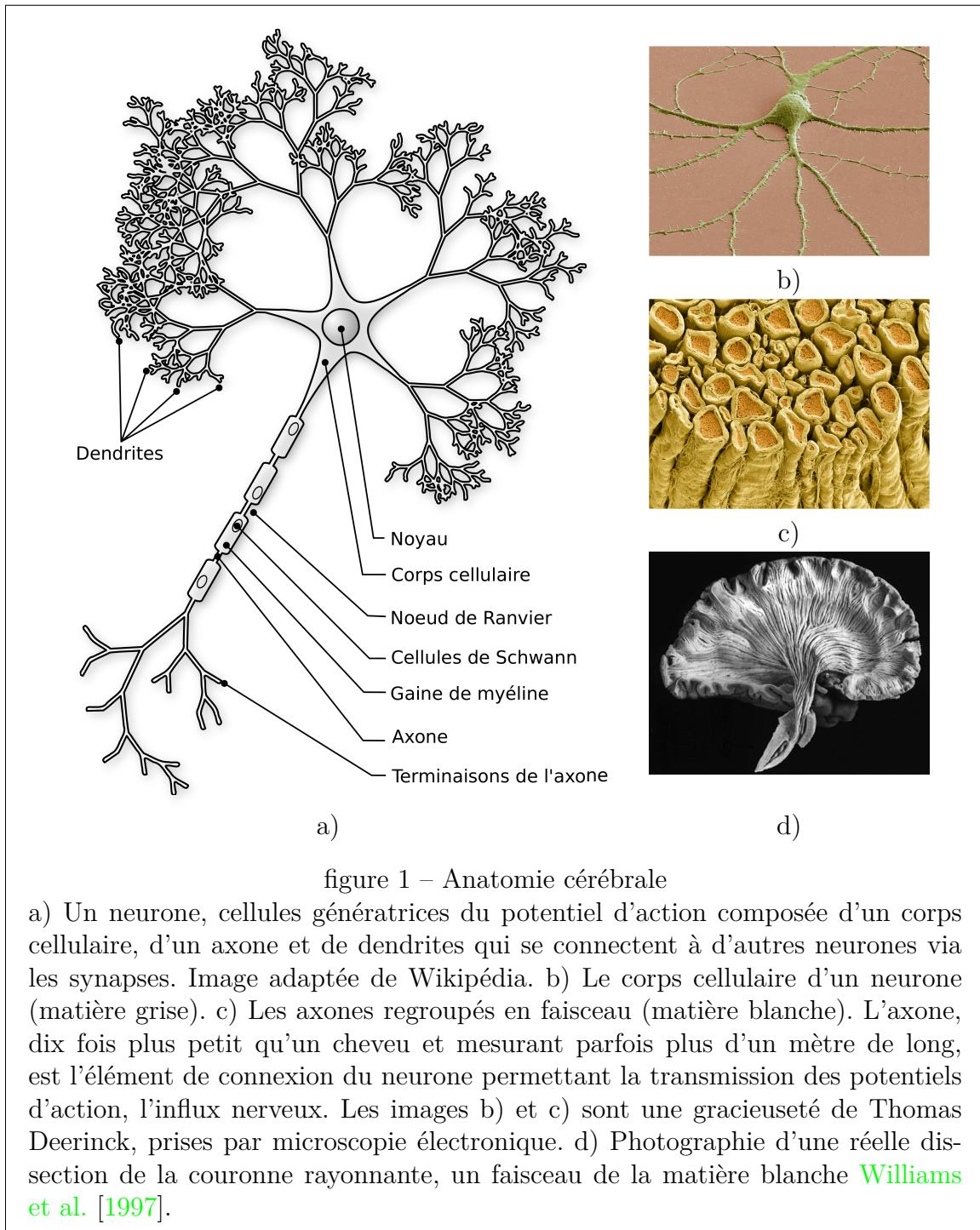
Tractométrie Analyse quantitative d'un faisceau d'intérêt.

Connectome Carte des connexions cérébrales.

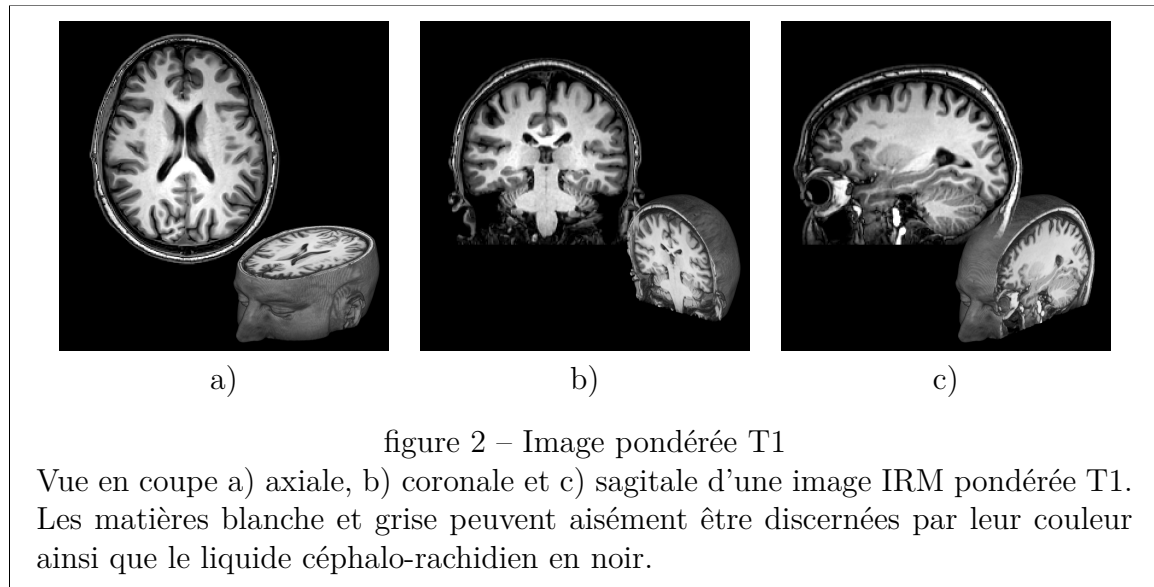
Introduction

Cela fait maintenant plus de 150 ans que les découvertes émergentes de la dissection cérébrale contribuent à ériger la pyramide de nos connaissances [Catani et al. \[2012\]](#). Malgré cela, le fonctionnement de la pensée est encore un grand mystère. Or, les dernières décennies ont connu de grandes avancées et on sait maintenant qu'elle se manifeste sous forme d'impulsions et de connexions électriques. D'ailleurs, les dissections de Josef Klingler ([figure 1 d](#)) sont celles qui ont apporté le plus de validation des nouvelles technologies d'imagerie [Agrawal et al. \[2011\]](#). En superficie (cortex) et au centre (noyaux gris) du cerveau, la matière grise contient les corps cellulaires des neurones, responsables de la genèse des potentiels d'action. Les neurones vont alors communiquer, entre diverses aires corticales, grâce à de longs câbles, les axones. Cette partie de la cellule nerveuse est recouverte d'une couche blanchâtre isolante essentielle, la myéline. Des réseaux complexes d'axones se croisent et s'entremêlent au centre de la masse cérébrale, donnant son nom à la matière blanche. La [figure 1](#) montre des images de ces structures. L'ensemble de ces connexions est appelé le connectome, définissant notre psyché tout comme notre génome décrit notre physiologie [Catani et al. \[2013\]](#).

INTRODUCTION



INTRODUCTION



Depuis le milieu du XXe siècle, la découverte de la résonance magnétique nucléaire (RMN), puis le développement de l’imagerie par RMN (IRM) ont révolutionné le monde de la science et de la médecine en permettant de visualiser la matière vivante de manière non invasive. En fonction des paramètres d’acquisition, différents contrastes peuvent être obtenus par IRM. Par exemple, grâce à une acquisition de modalité T1, on peut clairement discerner les tissus du cerveau. Une vue en coupe d’une telle image est illustrée à la [figure 2](#). On peut y observer de l’espace noir, à l’intérieur du crâne ainsi que dans une structure en forme de papillon au centre du cerveau, les ventricules. Cet espace est rempli de liquide céphalorachidien (CSF) dans lequel le cerveau, délicat, est supporté par flottaison, évitant ainsi son affaissement. La matière blanche qui forme la majorité de la masse cérébrale est composée d’axones. La bande plus foncée repliée autour de cette dernière est la matière grise, contenant les noyaux cellulaires des neurones.

Dans les années 80, l’émergence d’une nouvelle modalité d’IRM, la pondération de diffusion (IRMd), a permis de visualiser le comportement des molécules d’eau dans les tissus [Le Bihan et al. \[1986\]](#). Grâce à cette technologie révolutionnaire, il est possible de reconstruire les principales voies de communication de la matière blanche à l’aide d’une acquisition d’image inoffensive pour la santé. Ainsi, il est possible d’apprendre

INTRODUCTION

sur le fonctionnement du cerveau par dissection virtuelle.

Le premier chapitre portera sur la procédure typiquement utilisée pour étudier et explorer le connectome. À partir de l'imagerie de diffusion par résonance magnétique, une estimation du mouvement des molécules d'eau dans la matière blanche est obtenue. Normalement aléatoire, la direction de la diffusion de l'eau est influencée par la présence d'axones, suivant leur direction. Ainsi, cette information est utilisée pour reconstruire les connexions cérébrales. Ensuite, les connexions sont regroupées par faisceaux, selon leurs fonctions spécifiques. Cette dissection virtuelle est l'étape clé précédant les différentes mesures qui caractériseront le cerveau.

Le second chapitre sera la contribution principale de ce mémoire, sous la forme d'un article pour publication dans la revue *NeuroImage*. La méthode qui sera présentée tente de répondre à une problématique de l'analyse des faisceaux de la matière blanche. Il sera discuté que la définition des faisceaux peut-être biaisée ou incomplète. Une solution sera proposée pour y remédier. De plus, l'outil offre une nouvelle approche pour évaluer les méthodes de dissection virtuelle et les données acquises.

Enfin, discussions et conclusions fermeront ce mémoire. D'abord, les contributions supplémentaires effectuées durant la maîtrise seront résumées. En effet, des méthodes informatiques et algorithmiques plus avancées ainsi que des outils développés sur grille de calculs furent nécessaires à l'obtention des résultats présentés dans l'article. Ensuite, les questions ouvertes seront abordées ainsi que l'impact de ces contributions dans l'avenir. Pour conclure, les principales contributions sont :

1. Une revue de l'état de l'art du pipeline de dissection virtuelle cérébrale ;
2. Un nouvel algorithme d'analyse permettant l'évaluation de la qualité de la dissection virtuelle de la matière blanche ;
3. Des outils d'assurance qualité et de visualisation d'images médicales ;
4. Un pipeline de traitement de données denses parallélisé et à faible utilisation de ressources mémoires.

Chapitre 1

Dissection virtuelle du cerveau

L'étude de la connectivité cérébrale implique une série d'étapes, partant de l'acquisition du signal de diffusion jusqu'à l'analyse des faisceaux de la matière blanche. Ce chapitre présente un étroit aperçu de l'état de l'art parmi le large éventail des traitements aujourd'hui possibles. Le domaine des neurosciences est immense. Dans l'objectif de s'y retrouver, ceci est une vulgarisation en largeur de ce qui a été étudié en profondeur dans le cadre de cette maîtrise. Aussi, les méthodes présentées ne forment pas une liste exhaustive. Cependant, le lecteur sera régulièrement référé à des ressources permettant d'approfondir ses connaissances. La [figure 1.1](#) montre un schéma du pipeline de dissection virtuelle qui sera décrit dans ce chapitre.

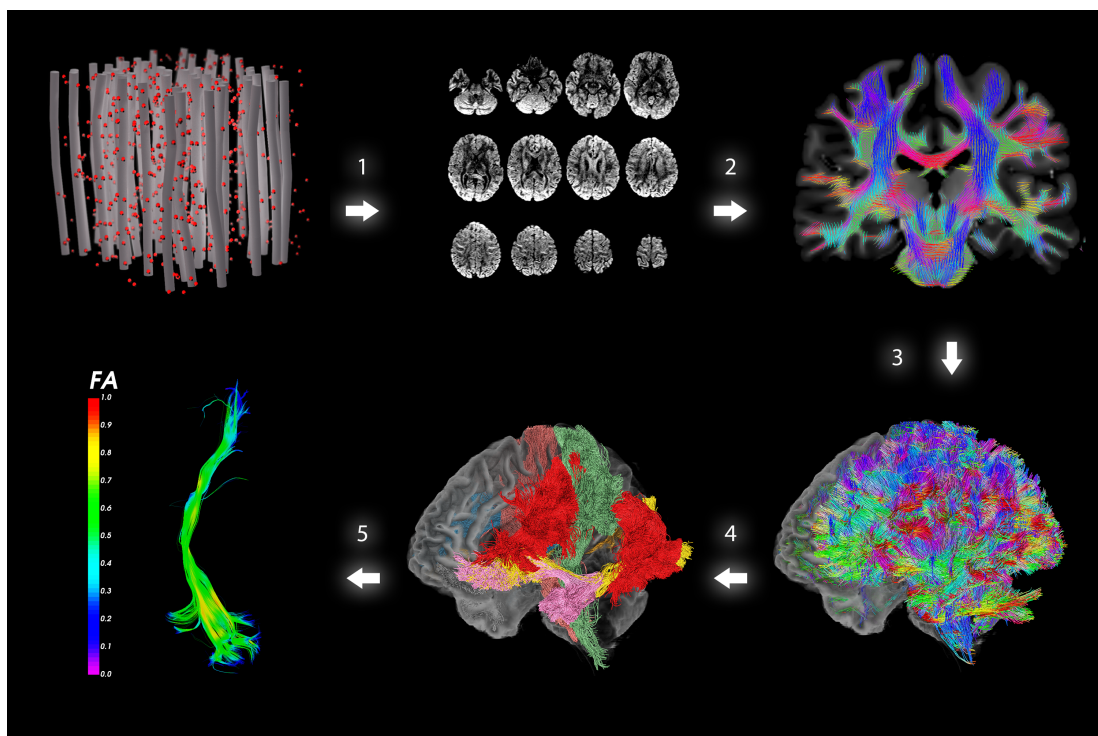
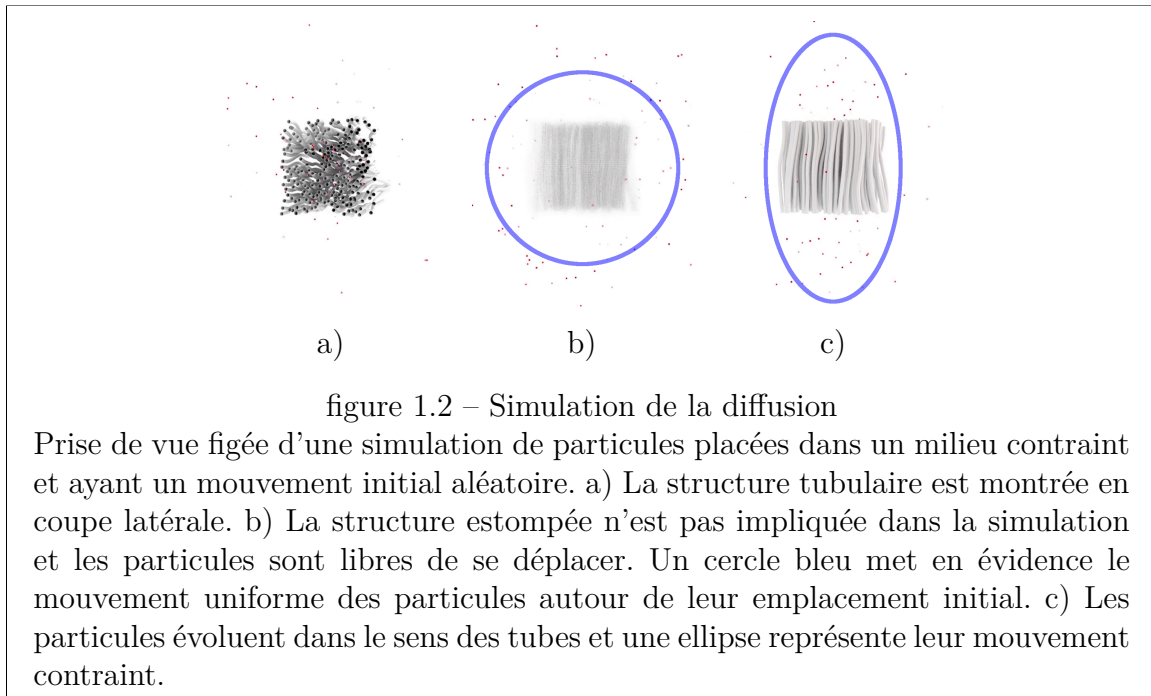


figure 1.1 – Pipeline de dissection virtuelle

1. **Acquisition d'image** : Extraction des propriétés géométriques de la matière blanche par IRMd à partir du mouvement des molécules d'eau ;
2. **Traitement de signal** : Estimation du phénomène local de diffusion par l'interprétation du signal d'IRMd ;
3. **Tractographie** : Reconstruction des routes de communications neuronales ;
4. **Dissection** : Segmentation et classification des tractes en faisceaux anatomiques ;
5. **Tractométrie** : Mesure des propriétés géométriques des faisceaux et de leur connectivité.

1.1. ACQUISITION D'IMAGE



1.1 Acquisition d’image

1.1.1 La diffusion

Les faisceaux de la matière blanche peuvent être imagées particulièrement grâce au phénomène physique de la diffusion de l’eau. En présence d’un tissu fibreux, comme du papier, un cèleri, du tissu musculaire ou de la matière blanche, la propagation naturelle des molécules d’eau se trouve influencée. Ce principe est illustré à la [figure 1.2](#) à l’aide d’une simulation du mouvement de molécules d’eau placées au sein d’une structure tubulaire (a). Dans un environnement dépourvu d’obstacle, les molécules diffusent librement dans une direction aléatoire (b). Ceci est appelé le mouvement brownien [[Brown 1827](#)]. La moyenne de la direction empruntée par les particules est sphérique. Par contre, dans un milieu occupé par une structure fibreuse, elles sont forcées de se déplacer principalement dans le sens celle-ci (c). La direction générale de la diffusion de l’eau forme alors un ellipsoïde. Ceci est dû au guidage et aux collisions des molécules à l’intérieur et à l’extérieur des tubes.

1.1. ACQUISITION D'IMAGE

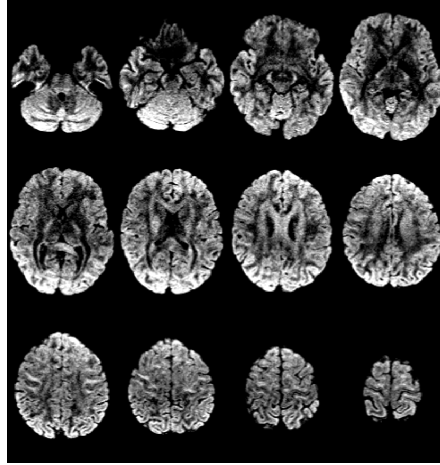


figure 1.3 – Imagerie par résonance magnétique de diffusion
Coupes axiales d'une image IRMd pour une direction donnée.

1.1.2 L'acquisition

La matière blanche est en grande partie composée d'axones et d'eau. Or, l'IRMd est sensible au mouvement des protons, ou atomes d'hydrogène, composant principalement la molécule d'eau (H_2O). Cette modalité d'imagerie médicale permet de cartographier localement la direction préférentielle de la diffusion de l'eau. Plusieurs images du volume cérébral sont obtenues, composées de voxels, des pixels tridimensionnels. Dans une direction donnée, chaque image décrit un signal qui est inversement proportionnel à la diffusion de l'eau. En somme, une image scalaire quadridimensionnelle, un hypercube, décrit localement la diffusion de l'eau de manière directionnelle. Elles ont généralement une résolution environnant les 2 mm^3 et 64 directions. Quelques coupes axiales d'une coupe 3D de l'hypercube d'IRMd, donc d'une seule direction de diffusion, sont présentées à la [figure 1.3](#). Ainsi, il est possible d'inférer la direction des axones sous-jacents grâce à l'IRMd en appliquant la logique inverse précédemment illustrée. Le lecteur voulant en connaître davantage sur la physique de l'IRMd est référé au livre *Diffusion MRI theory, methods, and applications* [[Jones 2011](#)] et au chapitre de livre *High Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI)* [[Descoteaux 2015](#)].

1.2. TRAITEMENT DE SIGNAL

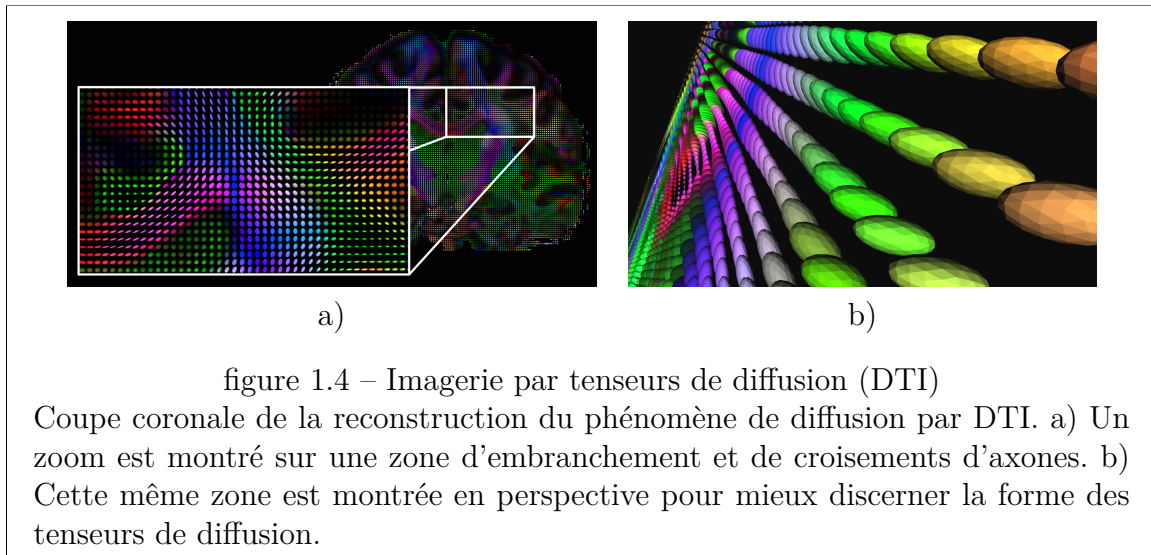


figure 1.4 – Imagerie par tenseurs de diffusion (DTI)

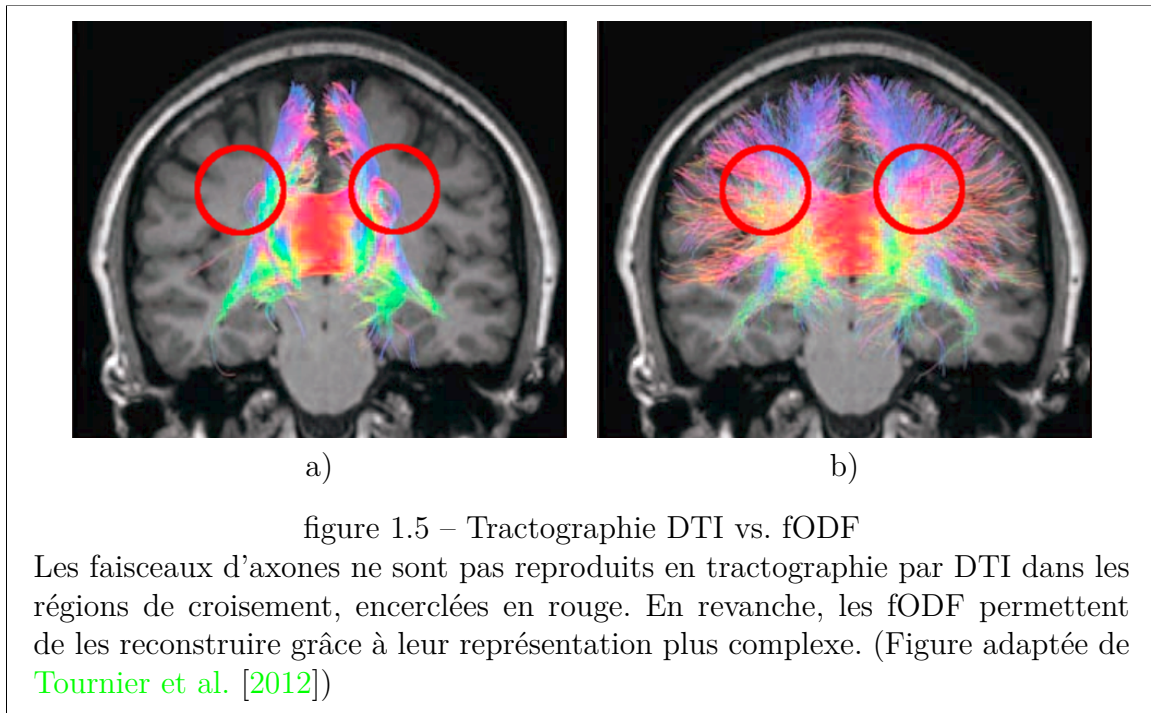
Coupe coronale de la reconstruction du phénomène de diffusion par DTI. a) Un zoom est montré sur une zone d’embranchement et de croisements d’axones. b) Cette même zone est montrée en perspective pour mieux discerner la forme des tenseurs de diffusion.

1.2 Traitement de signal

1.2.1 Estimation du phénomène local de diffusion

Afin de retracer les chemins parcourus par les axones, l’information directionnelle doit être extraite de l’IRMd par une transformation ou un traitement du signal. Les premières estimations du phénomène local de diffusion de l’eau dans le cerveau humain furent introduites par [Basser et al. \[1994\]](#). Pour le visualiser, des sphères sont déformées selon le sens de la diffusion, donnant des ellipsoïdes plus ou moins allongés. Cette approche, appelée imagerie par tenseurs de diffusion (DTI), consiste à résoudre un système d’équations linéaires pour obtenir les coefficients des tenseurs à chaque voxel, à partir des données d’IRMd. Comme illustré à la [figure 1.4](#), elle donne une intuition rapide de la structure fibreuse de la matière blanche. C’est un peu comme observer la circulation routière à vol d’oiseau où chaque ellipse indique la direction des voitures. Le code de couleur représente la direction principale pointée par les tenseurs de diffusion (DT) et est expliqué à l’[annexe A](#). Celui-ci est utilisé dans toutes les images impliquant des données directionnelles afin de faciliter la visualisation.

1.2. TRAITEMENT DE SIGNAL



Bien qu'élégante, cette technique a cependant montré ses limites à représenter le phénomène de diffusion là où les axones se croisent [Tuch et al. 2002]. En effet, le tenseur de diffusion est incapable de dissocier le mouvement combiné de plusieurs directions de celui de molécules d'eau libres. De plus, il a été démontré qu'environ 90% de la matière blanche est composée de croisements d'axones à une résolution de 2 mm isotrope [Jeurissen et al. 2010]. Par conséquent, les propriétés géométriques de la structure fibreuse de la matière blanche ne peuvent être précisément décrites par les DT. L'imagerie à haute résolution angulaire (HARDI), introduite peu avant le nouveau millénaire, a apporté plusieurs solutions à ce problème [Tuch et al. 1999]. Depuis, une panoplie de techniques de reconstruction locale est apparue. Ces méthodes décrivent plus précisément le comportement de la diffusion en présence de croisements d'axones et même en fonction du calibre ainsi que de la densité axonale. La figure 1.12 illustre l'un de ce modèle dans une région de croisement. Le chapitre de livre *High Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI)* [Descoteaux 2015] est une excellente lecture à celui qui requiert une description avancée des principes de reconstruction HARDI. Aussi, une évaluation des méthodes les plus connues a été

1.2. TRAITEMENT DE SIGNAL

faite par [Daducci et al. \[2014\]](#) et est suggérée au lecteur désirant plus de détails. La [figure 1.6](#) compare les DT avec les fonctions de distribution d'orientation de fibre (fODF) [[Descoteaux et al. 2009](#)], résultant de l'une de ses méthodes, pour différents scénarios à l'intérieur d'un voxel. Ces objets sont dérivés de l'estimation directionnelle de la diffusion donnant une estimation encore plus précise. La [figure 1.5](#) montre une comparaison des résultats de la tractographie à partir des DT et des fODF dans la même région cérébrale qu'à la [figure 1.4](#).

1.2.2 Contributions en traitement de signal IRMd

L'étape d'estimation du phénomène de diffusion à partir du signal d'IRMd peut être très complexe. Elle inclut plusieurs traitements comme la correction d'artéfacts d'image, le recalage de différentes modalités d'imagerie ou la segmentation. Ceux-ci proviennent, lorsqu'ils sont offerts, de multiples outils souvent incompatibles et impliquant plusieurs paramètres exigeant une expertise dans un large éventail de connaissances. Pour cela, le traitement de signal IRMd n'est pas une solution automatique «push-button». Cependant, durant la maîtrise, un pipeline a été mis en place afin de traiter des acquisitions spécifiques de manière semi-automatique, rassemblant l'état de l'art des méthodes. Ainsi, des sujets peuvent être préparés rapidement et uniformément pour une dissection virtuelle de haute qualité. Un schéma et les détails de cette procédure, utilisée pour générer certaines images dans ce mémoire, sont présentés à l'[annexe B](#).

1.2. TRAITEMENT DE SIGNAL

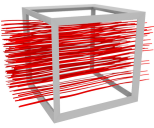
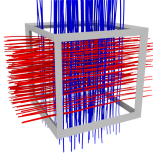
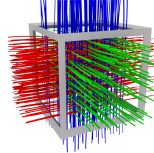
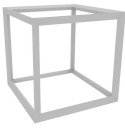

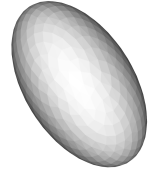
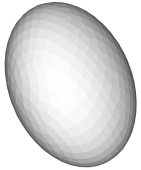
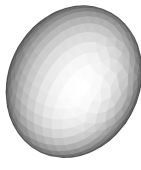




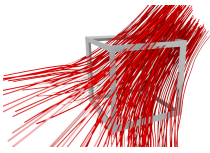

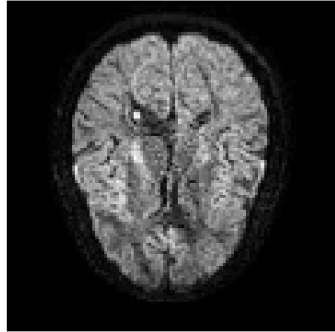
	Un seul faisceau	Croisement de deux faisceaux	Croisement de trois faisceaux	Liquide cérebrospinal
Structure sous-voxelique				
DT				
fODF		 a)		
		Structure sous-voxelique	fODF	
Agrégation de faisceaux ou croisement à faible angle (45° à 60°)		 b)		

figure 1.6 – Estimation du phénomène local de diffusion

a) Comparaison de deux méthodes d'estimation du phénomène local de diffusion. Les méthodes modernes permettent de mieux discerner la structure sous-jacente du signal d'IRMd. b) Les méthodes modernes sont capables de décrire des angles fins.

1.2. TRAITEMENT DE SIGNAL



Data : (112, 112, 80, 65)
Q-Space volume : (112, 112, 65)

Position: Value, Mean
[53 78 40 37] : 201.263735294, 216

figure 1.7 – `scil_animate_dwi.py`

Image figée de l’animation du signal le long de la dimension des directions de diffusion. Si des artéfacts de mouvement ou de distorsion sont présents, des vibrations seront visibles dans l’affichage. À droite, la position et des statistiques servent de repères.

De plus, deux outils d’assurance qualité ont été implémentés et mis à disposition de la communauté scientifique, dans la bibliothèque libre **SCILPY**. D’abord, il est toujours important d’être informé sur la qualité de ses données, à toute étape du traitement. L’une des premières améliorations d’image est celle de la correction des mouvements du sujet durant l’acquisition et des distorsions géométriques induites par la séquence d’IRM. Pour identifier les problèmes et s’assurer d’un traitement adéquat, une inspection visuelle rapide est nécessaire. Le script `scil_animate_dwi.py` permet de défiler rapidement toutes les directions de diffusion d’une image IRMd afin d’évaluer la qualité ou d’identifier un problème potentiel. Aussi, une image animée de type GIF peut être générée et incorporée à un rapport, ou consultée plus tard. La [figure 1.7](#) montre un aperçu du visualiseur.

1.2. TRAITEMENT DE SIGNAL

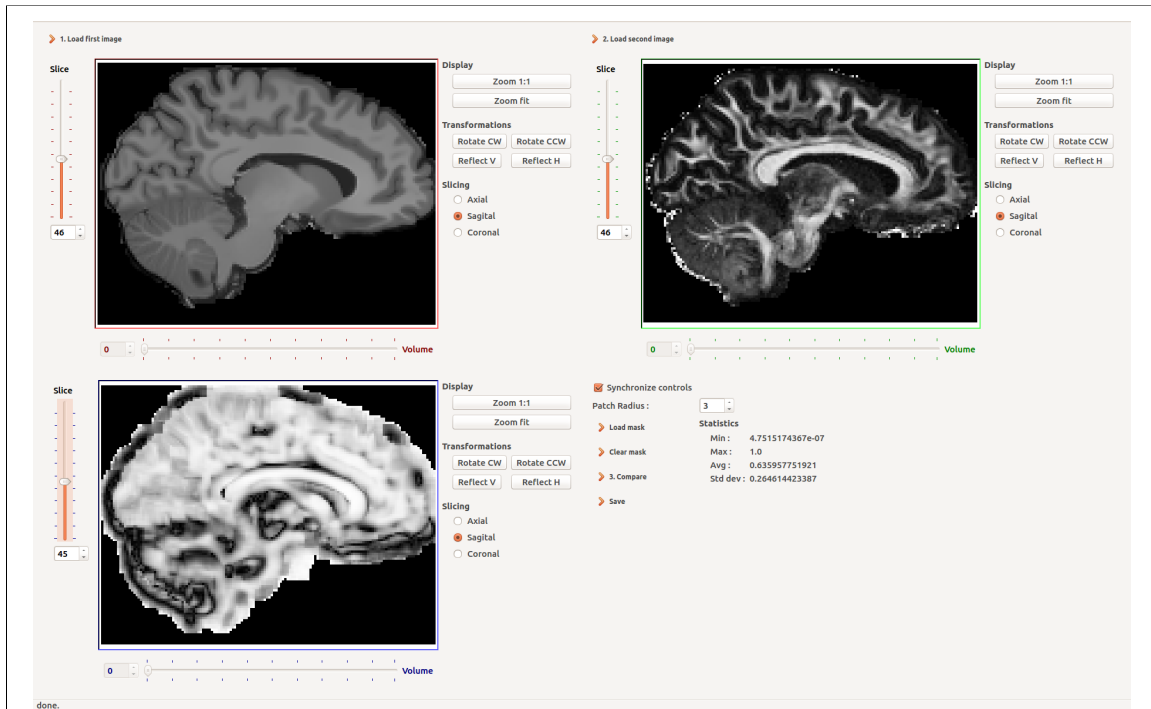


figure 1.8 – `scil_assess_registration_quality.py`

Une image anatomique (T1), en haut à gauche, est comparée à une modalité de diffusion (FA), en haut à droite, à la suite d'un recalage. Le résultat de la corrélation croisée est montré en bas à gauche. Le niveau de gris représente la qualité locale du recalage, blanc indiquant une corrélation croisée parfaite. Les statistiques sont résumées en bas à droite. Les multiples contrôles servent à explorer les résultats en troisième et quatrième dimension (direction, temps, etc.).

Un autre besoin du pipeline est celui de vérifier l'alignement des images à la suite du recalage. Le script `scil_assess_registration_quality.py` donne un diagnostic automatique basé sur la métrique de corrélation croisée. Une petite fenêtre est passée sur les deux images aux points correspondants et la corrélation est calculée. Ensuite, le recalage est déterminé réussi si la moyenne est supérieure à un critère, défini par défaut à 0.65. Cette valeur a été trouvée empiriquement à partir de plusieurs acquisitions et sujets différents. Une interface graphique implémentée avec la librairie Qt montre les résultats de cette analyse à la [figure 1.8](#).

1.3. TRACTOGRAPHIE

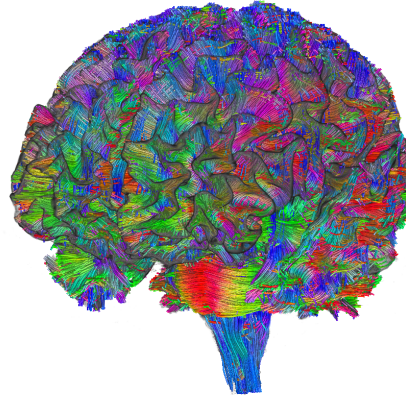


figure 1.9 – Tractogramme

Ensemble de tractes représentant l'organisation des connexions neuronales du cerveau.

1.3 Tractographie

À la suite de la reconstruction du phénomène local de diffusion, le processus computationnel appelé tractographie retrace les circuits neuronaux. En prenant l'analogie précédente de la circulation routière, on cherche la configuration des routes à partir du mouvement des voitures. De cette façon, des courbes tridimensionnelles, appelées tractes, sont générées, partant de points précis du cortex et suivant la direction indiquée par la diffusion de l'eau. Ainsi, celles-ci relient deux aires de la matière grise, à la manière d'un axone. En réalité, une tracte résume une population d'axones, car la résolution de l'IRMd est de l'ordre du millimètre et que le diamètre de l'axone est généralement mille fois plus petit, de l'ordre du micromètre. Enfin, des milliers voire des millions de ces tractes sont générées partout à travers le cerveau pour former un tractogramme. Ainsi, en révélant l'organisation des connexions du cerveau, on obtient l'empreinte neurologique d'un individu, son connectome, telle que son génome décrit sa physiologie. Cela permet éventuellement d'étudier la fonction, le vieillissement, les pathologies neurodégénératives et plusieurs anomalies neurologiques [Vos et al. 2013; Descoteaux and Poupon 2014]. Un exemple de tractogramme est montré à la [figure 1.9](#).

1.3. TRACTOGRAPHIE

Aujourd’hui, deux grandes familles de méthodes de tractographie existent [Girard 2016]. D’abord, les approches de type locales tentent de retracer le réseau de pas-à-pas en ne considérant que la structure voisine immédiate de la matière blanche. Relativement simples à implémenter, elles donnent rapidement des résultats. En comparaison, les approches dites globales tentent plutôt de résoudre un problème d’optimisation afin d’obtenir simultanément un ensemble de connexions. Ce problème est généralement très complexe et demande davantage de ressources informatiques. En revanche, ces méthodes sont plus robustes au bruit élevé du signal IRMd, qui est problématique en tractographie locale. Une revue de ces méthodes est décrite dans le livre [Jones 2011]. Ayant été les seules étudiées en profondeur pour cette maîtrise, une description des principes fondamentaux des méthodes locales sera présentée dans la prochaine section.

1.3.1 Tractographie locale

La tractographie locale est la plus ancienne [Mori et al. 1999; Conturo et al. 1999; Basser et al. 2000] et la plus utilisée en recherche autant qu’en préparation chirurgicale, par sa simplicité et sa rapidité [Vos et al. 2013]. Afin de reconstruire l’architecture complexe de la matière blanche, une tracte sera tracée dans l’espace tridimensionnel du cerveau afin de connecter la matière grise. Partant d’une position initiale définie, des points seront tracés en marchant dans la direction de la diffusion de l’eau jusqu’à un point terminal. Le chemin parcouru par la courbe créée représente la géométrie sous-jacente de la population d’axones. Le principe de base de la tractographie locale est semblable d’une implémentation à l’autre, incorporant des critères d’amorçage, de traçage et d’arrêt. À titre d’exemple, la figure 1.10 montre un résultat de ce processus.

1.3. TRACTOGRAPHIE

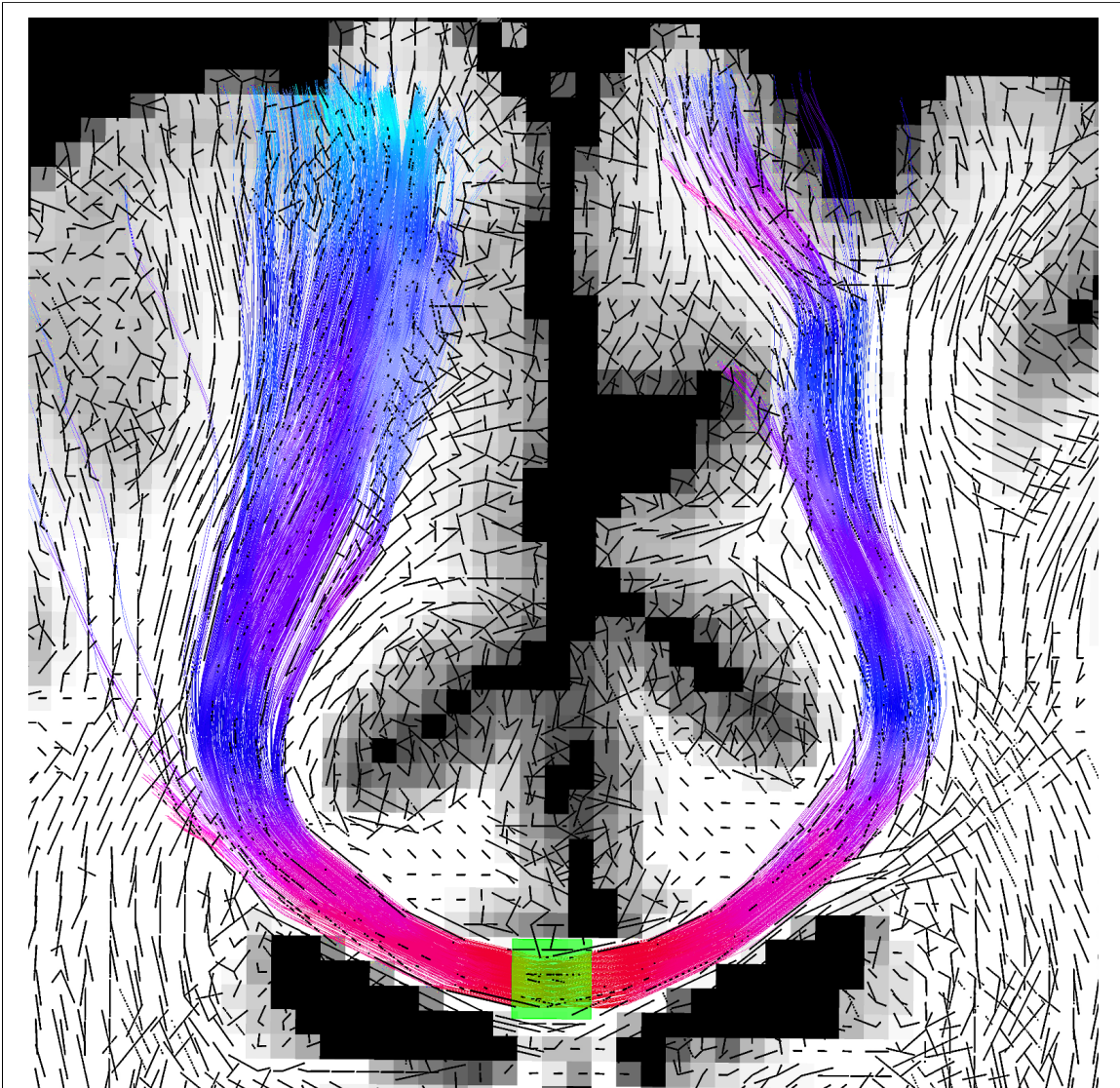


figure 1.10 – Tractographie locale
Résultat de la tractographie locale en temps réel (RTT) [[Chamberland et al. 2014](#)]
depuis une région d'intérêt, en vert.

1.3. TRACTOGRAPHIE

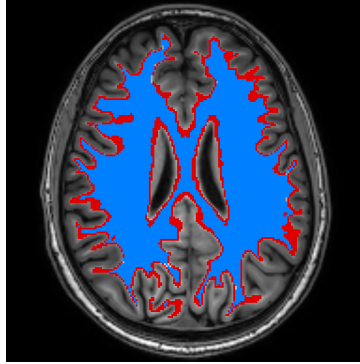


figure 1.11 – Amorçage

Différentes stratégies d’amorçage de l’interface de la matière grise et de la matière blanche en rouge et la matière blanche en bleu.

Amorçage

D’abord, les points de départ des tractes, appelées amorces, sont stratégiquement placés dans l’espace cérébral. L’emplacement ainsi que le nombre doivent être choisis. Puisque les axones vivent dans la matière blanche, il est naturel et courant d’y poser les amorces, uniformément distribuées. Ceci donnera un tractogramme du cerveau complet. Cependant, cette stratégie est reconnue pour avantager les longs faisceaux par rapport aux plus courts. Pour ceux-ci, plus de tractes sont générées par l’amorçage de la matière blanche, car ils traversent davantage de voxels, ajoutant ainsi un biais [Girard et al. 2014]. Or, pour surmonter ce problème, l’amorçage à partir de l’interface entre la matière blanche et la matière grise est suggéré. La figure 1.11 montre les régions d’amorçage de la matière blanche et de l’interface, respectivement en bleu et rouge. Ces deux stratégies donneront des résultats semblables à la figure 1.9. Enfin, des faisceaux spécifiques peuvent aussi être ciblés. Pour cela, les tractes sont initialisées à partir d’une région d’intérêt précise par un amorçage dense. La figure 1.10 montre un exemple de cette approche, où le cube vert représente l’espace d’où les tractes sont initiées.

À propos du nombre d’amorces, peu de résultats sont disponibles pour indiquer le meilleur paramètre. Des milliers voire des millions de tractes devront être générées pour représenter le plus fidèlement possible les centaines de faisceaux composant

1.3. TRACTOGRAPHIE

le cerveau. L'exemple de la [figure 1.9](#) semble être visuellement représentatif de la physiologie cérébrale. Cependant, ces quelque 50 000 tractes sont loin d'être suffisantes lorsqu'elles sont soigneusement filtrées. La méthode Variance Of Network (VON) [[Cheng et al. 2012](#)] est une approche utilisant le concept de réseaux pour optimiser la quantité de tractes afin de maximiser la reproductibilité de la connectivité. SIFT2 [[Smith et al. 2015](#)], quant à elle, est une méthode visant à régulariser la densité de tractes afin de réduire le biais en termes de connexions par région. Néanmoins, la question de la saturation géométrique des faisceaux reste ouverte jusqu'à ce jour. La contribution principale de ce mémoire suggère une méthode pour calculer la quantité nécessaire de tractes afin de suffisamment remplir les structures de la matière blanche.

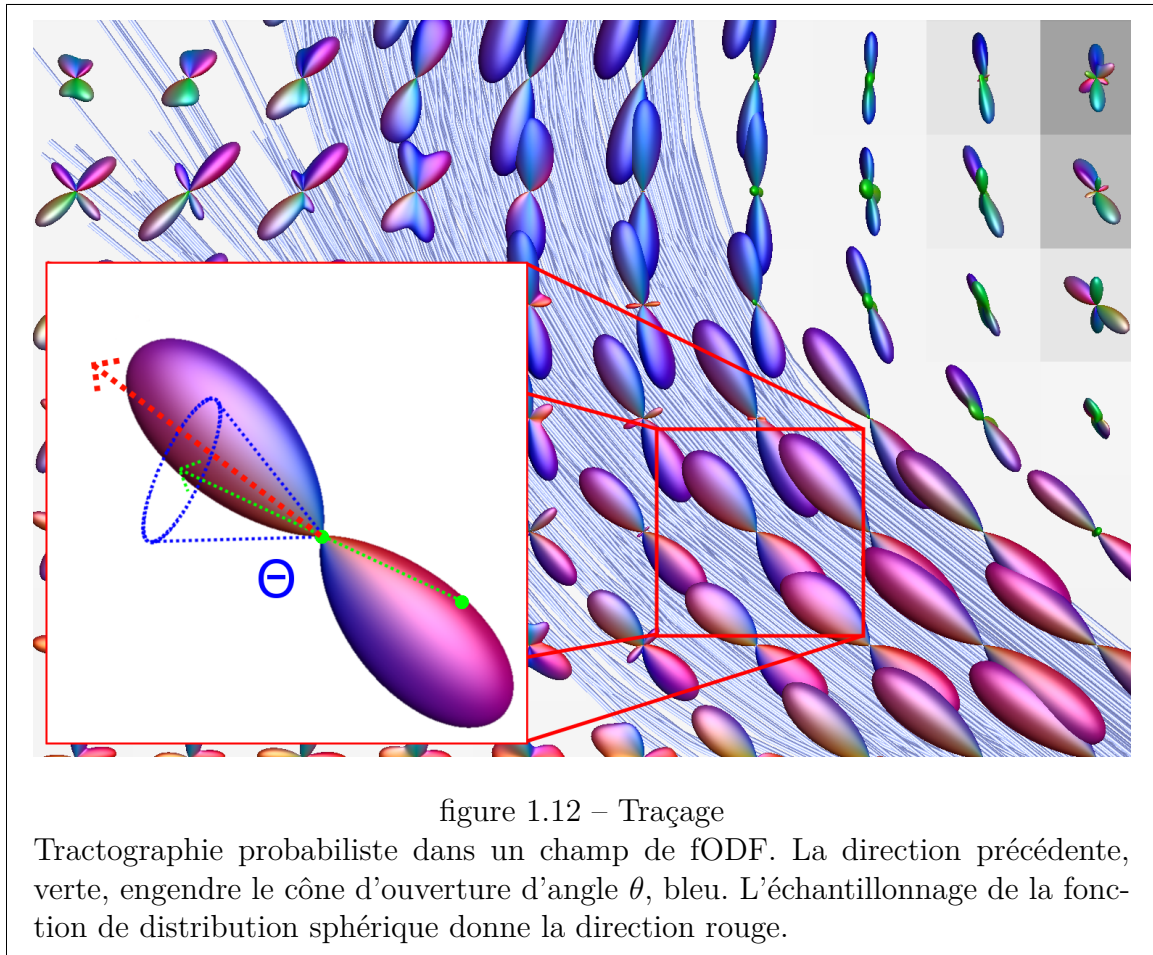
Traçage

Une fois amorcé, le traçage débute selon des règles données. Une direction est d'abord choisie selon l'estimation locale de la diffusion, obtenue de l'IRMd. Sur la [figure 1.10](#), ces directions sont indiquées par des traits noirs, dans chaque voxel, représentant les directions principales de la diffusion de l'eau. Puis, un pas d'une certaine distance sera fait dans cette direction pour générer le prochain point. Ainsi, le processus recommence à partir du nouveau point et une tracte sera peu à peu tracée. Or, le choix du pas est intimement relié aux critères d'arrêt et dépend de l'algorithme utilisé. Un pas trop grand risquerait de manquer le prochain carrefour, tandis qu'un trop petit pourrait alourdir inutilement la taille des données. À ce propos, des points peuvent être retirés stratégiquement sans perdre d'information sur les tractes. Ce processus, nommé compression de tractes [[Presseau et al. 2015](#)], retire les points colinéaires, n'influençant ainsi pas les propriétés du tractogramme.

Quant à la direction du pas, les possibilités sont souvent multiples. Le choix revient généralement à prendre la plus proche de l'orientation actuelle. Comme mentionné dans la section précédente, une grande variété de techniques existent pour estimer le phénomène local de diffusion. En général, elles produisent des fonctions sphériques, permettant au choix de la direction d'être probabiliste, c'est-à-dire qu'il sera pigé au hasard d'après la fonction de distribution sphérique donnée. Plus précisément, la direction sera échantillonnée dans un certain angle θ autour de la direction d'arrivée, appelé cône d'ouverture, tel qu'illustré sur la [figure 1.12](#). Ainsi, la tracte tend à

1.3. TRACTOGRAPHIE

conserver sa direction initiale afin d'éviter des virages trop brusques qui ne seraient pas plausibles. La tractographie probabiliste a pour avantage de mieux explorer les chemins possibles que peuvent prendre les axones. En effet, le signal IRM*d* est bruité et la résolution ne donne qu'une moyenne grossière de la propriété du tissu. Il est donc avantageux de laisser une certaine latitude autour de la direction principale. Ainsi, les méthodes déterministes, conservatrices et plus limitées, engendrent de faux négatifs. En revanche, les approches probabilistes permettent de mieux reconstruire les faisceaux, mais produisent beaucoup de connexions invalides, de faux positifs, qui doivent être filtrées par la suite [Tournier et al. 2012; Côté et al. 2013].



1.3. TRACTOGRAPHIE

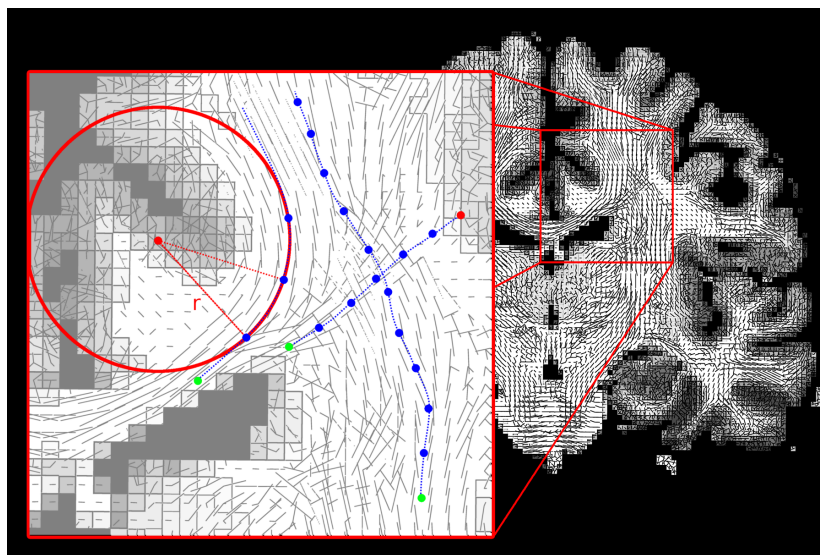


figure 1.13 – Critères d’arrêt

Quelques critères d’arrêts. Les amorces sont identifiées en vert. La tracte courbée engendre un cercle d’un rayon r , en rouge, indiquant son rayon de courbure. La courbe verticale s’arrête après une distance maximale de dix pas. La courbe horizontale s’arrête dans une région terminale, la matière grise.

Arrêt

À chaque pas de propagation, une vérification est faite pour terminer la tracte si un des critères d’arrêt est atteint. Le plus commun d’entre eux est la sortie de la matière blanche, où l’on considère que les axones se terminent. Aussi, une tracte peut être tronquée au-delà d’une certaine longueur. Cela évite d’avoir des tractes tournant infiniment sur elles-mêmes ou irréalistes, ayant suivi un chemin trop long dans la matière blanche. Un autre critère est l’atteinte d’un angle trop grand pour la prochaine direction de propagation. On peut définir cet angle par un rayon de courbure r minimum [Tournier et al. 2012]. Cette définition a l’avantage de compenser le pas de propagation, qui autrement affecterait le critère d’angle. Ces critères sont illustrés à la figure 1.13. Ainsi, au bout d’un certain nombre d’itérations, le traçage de points terminera et formera une tracte.

1.3. TRACTOGRAPHIE

1.3.2 Filtrage et contraintes

Dans la chaîne de traitement menant au tractogramme, le filtrage est une étape incontournable, particulièrement dans un contexte de tractographie locale. Comme discuté, ces méthodes génèrent potentiellement de nombreux faux positifs, risquant de biaiser les résultats, et doivent être retirés. Les techniques de filtration se basent généralement sur des connaissances de l'anatomie cérébrale et peuvent être appliquées durant la génération des tractes ou en post-traitement. La validation des résultats de la tractographie sont généralement guidés par la comparaison avec des simulations artificielles [Fillard et al. 2011] ou des dissections post mortem [Seehaus et al. 2013]. Aussi, le filtrage peut apparaitre avant et/ou après la segmentation des tractes.

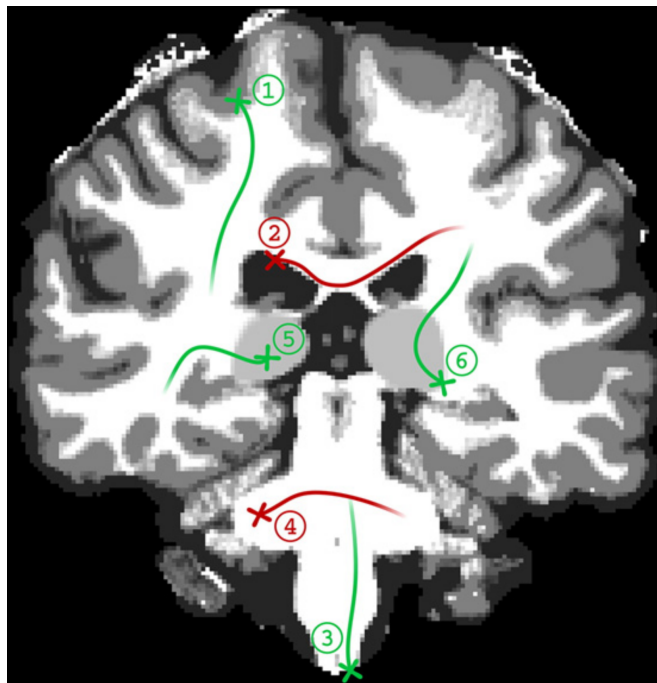


figure 1.14 – Contraintes anatomiques

Filtrage de tractes par contraintes anatomiques (ACT). Une tracte est conservée si elle entre dans la matière grise (1), si elle sort de l'image (3), si elle termine dans un noyau gris (5) ou si elle en sort (6). Autrement, elle est rejetée si elle entre dans le liquide céphalorachidien (2) ou si elle se termine dans la matière blanche. (Figure empruntée de Smith et al. [2012])

1.3. TRACTOGRAPHIE

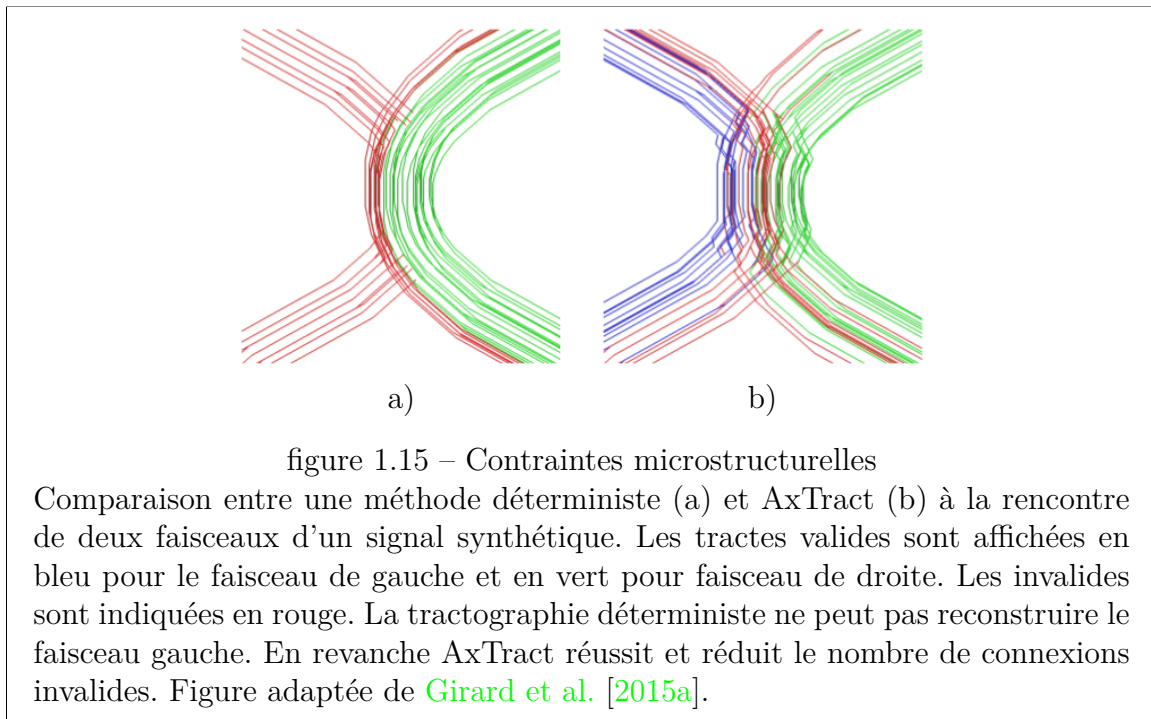
Les premières méthodes de filtration se basent sur la géométrie des tractes. Une des façons les plus simples d'éliminer les indésirables est de borner la taille de celles-ci. Régulièrement, elles sont trop courtes ou trop longues pour être plausibles ou utiles. Souvent intégrées au processus de tractographie comme paramètre, les contraintes de taille acceptable de tracte sont définies. Une autre aberration possible est reliée à l'emplacement des points terminaux. La raison d'arrêt de traçage n'est pas toujours due à l'atteinte d'une région de la matière grise. Ainsi, Anatomical Constrained Tractography [Smith et al. 2012; Girard et al. 2014] élimine plusieurs tractes invraisemblables en ne gardant que celles connectant la matière grise. La figure 1.14 illustre les six conditions de ce filtrage.

Une autre approche consiste à évaluer la représentativité individuelle des tractes au signal IRMd par une approche inverse. Par l'effet d'artéfacts de signal et de biais de tractographie, une tracte peut avoir emprunté un chemin erroné à cause de voxels distordus, par exemple. Aussi, la redondance de la tractographie peut avoir biaisé la densité de tractes. Bref, la représentativité d'une tracte peut être définie par sa capacité à représenter la structure sous-jacente. Ceci est réalisé en comparant le signal brut avec une simulation de l'IRMd à partir des tractes. Quelques algorithmes utilisent ce principe comme COMMIT [Daducci et al. 2015], LiFE [Pestilli et al. 2014] et SIFT [Smith et al. 2013]. En outre, le degré de confiance des tractes obtenues par une méthode probabiliste peut être extrait de leur distribution. En effet, les résultats de ces approches stochastiques doivent être interprétés comme une probabilité d'obtenir de telles connexions. De cette façon, la confiance aux tractes est parfois évaluée selon leur redondance dans une région donnée [Campbell et al. 2014; Jeurissen et al. 2011; Vorburger et al. 2013].

Le progrès en imagerie a récemment permis d'estimer les propriétés de la microstructure de la matière blanche. Le diamètre des axones, aussi appelé calibre ou densité, est étudié afin d'améliorer la précision de la tractographie [Assaf and Basser 2005; Assaf et al. 2008; Alexander et al. 2010; Girard et al. 2015a; Raffelt et al. 2012]. D'abord, un principe suggère que la densité axonale doit correspondre à la densité des tractes. SIFT2 [Smith et al. 2015] est un récent algorithme qui a intégré cette contrainte au sein du processus de traçage pour conserver une densité correspondante à une carte donnée. AxTract [Girard 2016] est une autre méthode

1.3. TRACTOGRAPHIE

qui utilise le calibre axonal comme contrainte de traçage en prenant pour hypothèse qu'il varie peu le long d'une tracte. Durant le traçage, lorsque plusieurs directions potentielles sont rencontrées, dans un croisement par exemple, le chemin préféré est celui conservant le mieux le calibre axonal. La [figure 1.15](#) illustre cette méthode. Cependant, encore plusieurs défis et limites se posent dans ces nouvelles techniques de pointe et sont encore sujets à études [[Daducci et al. 2016](#)].



Enfin, une récente étude a mené à un outil de suppression automatique de tractes aberrantes. D'abord, en utilisant la géométrie des tractes, elles sont classées en groupes grâce à l'algorithme QuickBundles [[Garyfallidis et al. 2012](#)]. Le processus est reproduit plusieurs fois en augmentant le critère de ressemblance. Ainsi, on obtient un arbre de groupes dont les tractes sont les feuilles. Ainsi, les moins plausibles sont isolées plus à la racine de l'arbre et peuvent être éliminées [[Côté et al. 2015](#)]. Cette méthode est prometteuse, réduisant la quantité de connexions invalides dans un tractogramme automatiquement et sans l'utilisation d'a priori anatomiques.

1.4. DISSECTION VIRTUELLE

1.4 Dissection virtuelle

La tractographie, combinée aux modalités d'imagerie fonctionnelle, telles que l'IRM fonctionnelle, l'électroencéphalographie et la magnétoencéphalographie, est actuellement la seule façon non invasive de comprendre la configuration du cerveau [Jones 2011]. Cependant, les définitions de l'anatomie de la matière blanche sont des sujets de débats majeurs. Comme Theodor Meynert l'a déclaré, les connexions cérébrales peuvent être divisées en trois grandes familles : les faisceaux commissuraux sont ceux qui relient les deux hémisphères, les faisceaux d'association connectent les aires du même hémisphère et les faisceaux de projection relient le cortex cérébral aux noyaux gris de la base et à la moelle épinière [Catani and Ffytche 2005]. Les faisceaux ont des fonctionnalités propres à eux, mais communes entre individus. De très courts axones existent, reliant des aires corticales voisines, mais sont en général moins intéressants que les plus longs faisceaux, connectant différentes fonctions du cerveau. Par exemple, la couronne rayonnante montrée à la [figure 1 c\)](#) regroupe des faisceaux de projection importants. Aussi, le corps calleux, un faisceau commissural dont une petite partie est illustrée à la [figure 1.10](#), relie les deux hémisphères.

Afin de classer et d'étudier les faisceaux, le tractogramme est disséqué ou segmenté. Cette dissection virtuelle, remplaçant le bistouri par des outils informatiques, produit des sous-ensembles de tracts correspondant aux structures fonctionnelles spécifiques du cerveau. En définissant et contraignant des régions de passage et de terminaison, les tracts sont filtrés [Catani et al. 2002]. Un exemple de dissection virtuelle menée manuellement par une anatomiste est illustré à la [figure 1.16](#). Les régions en rouge représentent des contraintes d'exclusion de passage tandis que les jaunes représentent des contraintes de passage requis.

1.4. DISSECTION VIRTUELLE

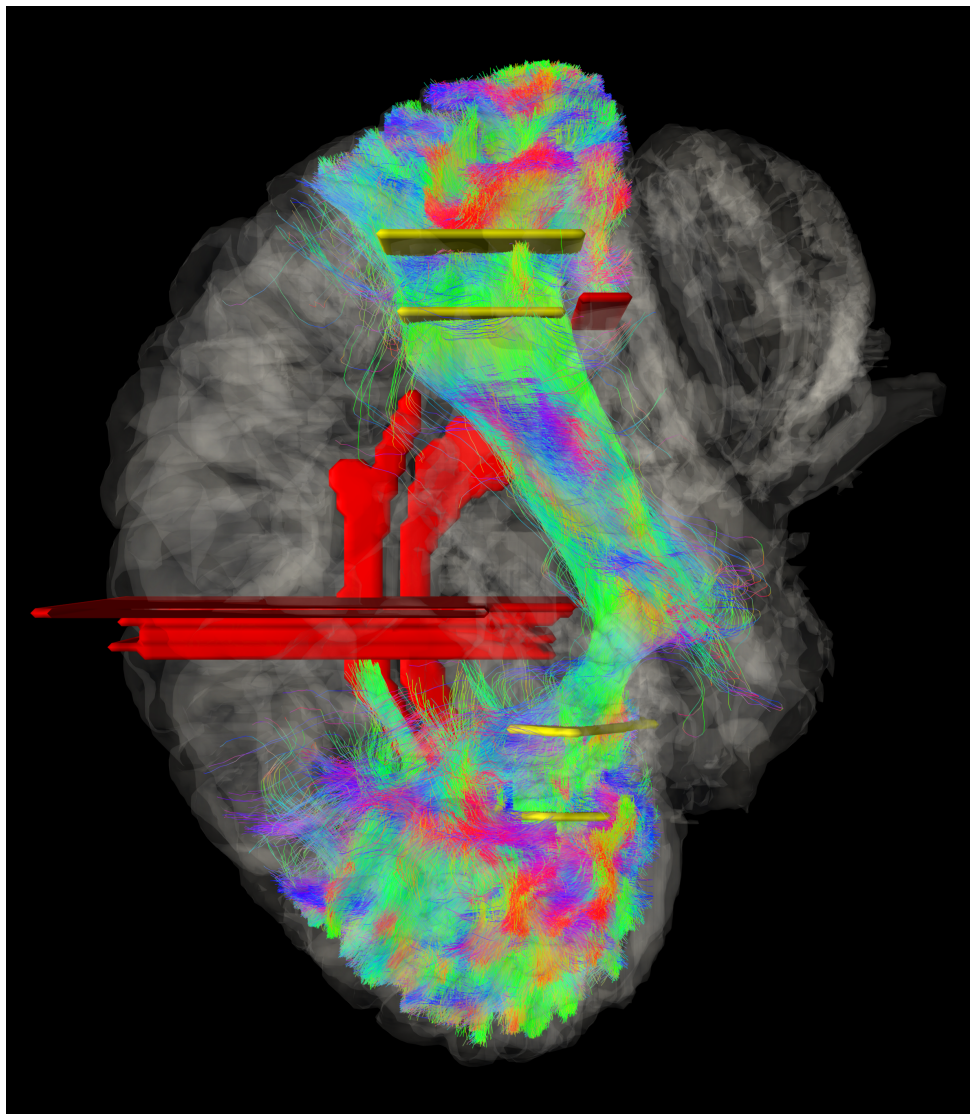
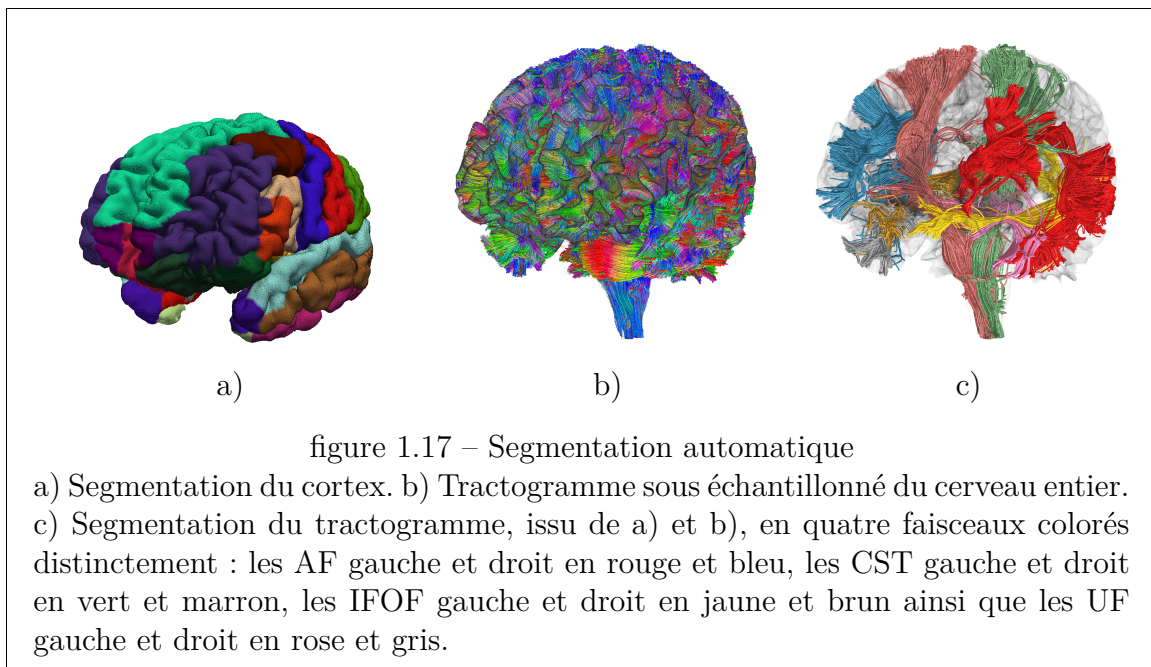


figure 1.16 – Segmentation manuelle
Dissection du fascicule fronto-occipital inférieur (IFOF). Le tractogramme original est d'une tractographie locale probabiliste avec amorçage uniforme de la matière blanche. Les tracts sont filtrés par des régions d'inclusion (jaune) et d'exclusion (rouge) dessinées manuellement.

1.4. DISSECTION VIRTUELLE

Or, de plus en plus d'outils informatiques sont disponibles pour exécuter cette fastidieuse tâche automatiquement. Il est répandu de segmenter le cerveau en régions spatiales anatomiques du cortex tel qu'illustré à la [figure 1.17 a\)](#). Ceci est effectué grâce au recalage du cortex sur un sujet cible préalablement segmenté puis à la mise en correspondance des régions corticales identifiées [[Reuter et al. 2012](#)]. Ensuite, à partir de cette segmentation anatomique, les contraintes sont programmées pour filtrer le tractogramme [[Wassermann et al. 2016](#)]. Des exemples de ces scripts seront présentés dans le matériel supplémentaire associé à l'article de ce mémoire. Par exemple, la [figure 1.17 b\)](#) montre un tractogramme du cerveau entier et la [figure 1.17 c\)](#) ; la segmentation de huit faisceaux obtenus par cette méthode.



Autrement, les tracts peuvent être comparées à des faisceaux déjà segmentés d'un modèle existant plutôt que d'utiliser des régions d'intérêt. En effectuant une standardisation, ces méthodes utilisent des mesures de ressemblance pour comparer les tracts d'un sujet au modèle cible [[Wang et al. 2013](#); [Garyfallidis et al. 2015](#); [Guevara et al. 2012](#)]. Ainsi, en évitant les contraintes dans l'espace voxelique, la variabilité intersujet due aux artefacts d'image et aux différences anatomiques sont réduites.

1.5. TRACTOMÉTRIE

Encore plus robustes à cette variabilité, d'autres méthodes permettent de regrouper les faisceaux uniquement selon leur propriétés géométriques [Côté et al. 2010; Clayden et al. 2006].

1.5 Tractométrie

Une fois les faisceaux identifiés et segmentés, ils sont caractérisés par différentes métriques. Cette analyse, appelée tractométrie [Bells et al. 2011], est l'étape ultime de la tractographie et a un rôle majeur dans de nombreuses applications. Elle a d'abord été introduite pour décrire quantitativement les propriétés locales traversées par les faisceaux. Plus tard, de nouveaux termes, ici présentés, sont apparus pour discerner différents types de tractométries. On l'utilise pour cartographier le cerveau [Thiebaut de Schotten et al. 2011], comprendre sa maturation [Yeatman et al. 2012, 2014], ses pathologies [Jou et al. 2011; Kitamura et al. 2013] et comme élément de mesure de reproductibilité des pipelines de tractographie [Côté et al. 2013].

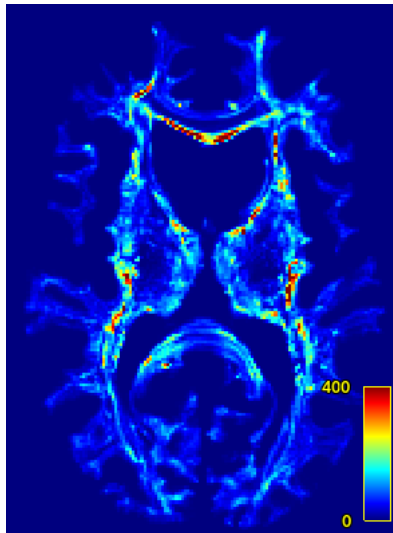


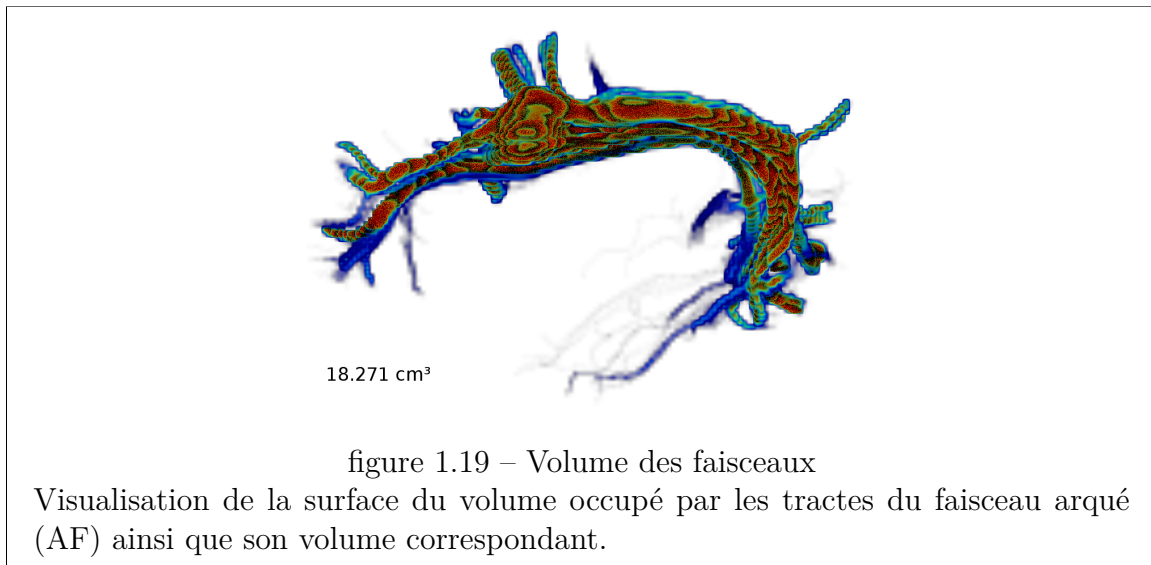
figure 1.18 – Imagerie de densité de tracts (TDI)

Carte dont l'intensité indique la quantité de tracts traversant chaque voxel. La tractographie provient d'un amorçage du cerveau entier à l'interface de la matière grise et de la matière blanche, d'environ 500 000 tracts.

1.5. TRACTOMÉTRIE

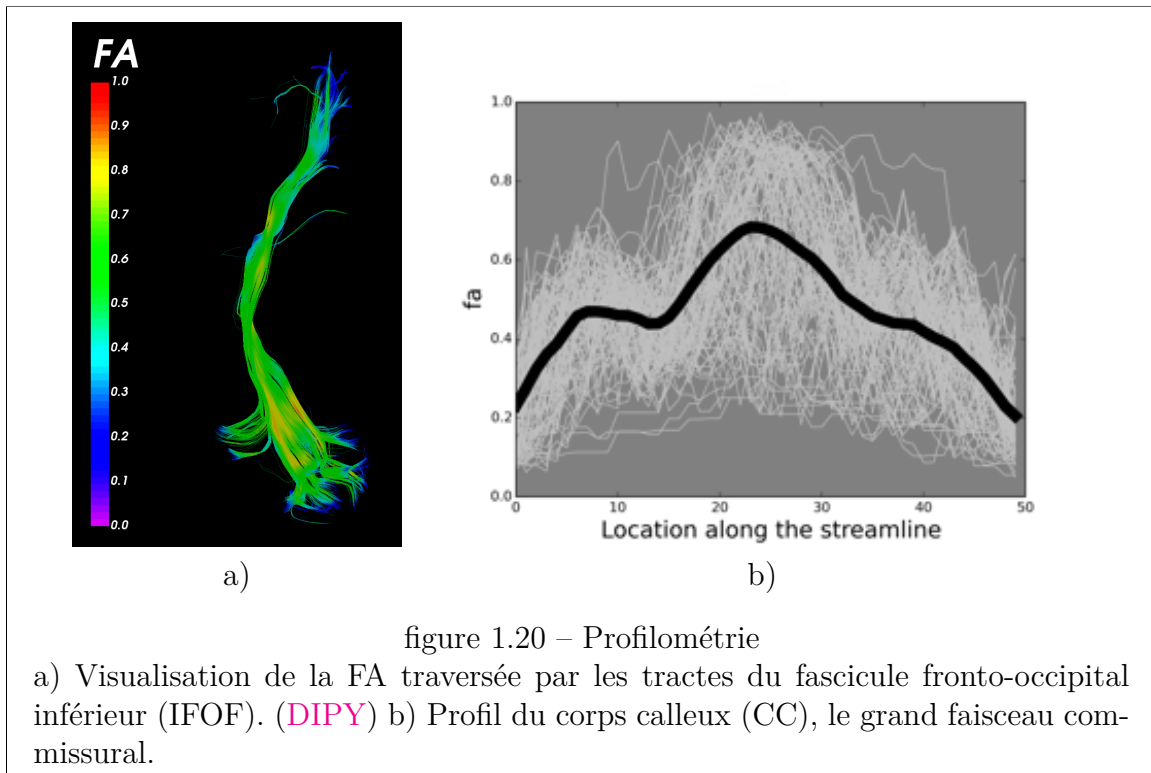
La plus simple propriété d'un faisceau est le compte ou la densité de tractes, appelé imagerie de densité de tractes (TDI). Une telle mesure pourrait potentiellement être utilisée pour étudier les anomalies de la matière blanche [Calamante et al. 2010]. Cependant, la quantité de tractes d'un faisceau varie beaucoup en fonction des méthodes utilisées et est donc peu fiable pour caractériser les structures de la matière blanche [Jones et al. 2013]. En revanche, SIFT2 [Smith et al. 2015] apporte des améliorations à la tractographie, pouvant éventuellement mener à l'utilisation de cette métrique comme marqueur biologique. La figure 1.18 montre un exemple du compte de tractes par voxel d'un tractogramme du cerveau entier.

Une mesure importante est le volume de l'espace occupé par les tractes d'un faisceau. Une illustration de cette mesure est montrée à la figure 1.19 a). Pour la calculer, le volume engendré par les tractes doit être déterminé. La méthode pour y arriver sera décrite plus en profondeur dans le chapitre 2. Celle-ci détermine la géométrie propre de chaque faisceau et est la plus couramment utilisée. D'ailleurs, de récents résultats apportent des perspectives étonnantes. Par exemple, les asymétries dans certains faisceaux de la matière blanche auraient un impact sur la récupération de la parole de patients atteints d'aphasie [Forkel et al. 2014].



1.5. TRACTOMÉTRIE

La profilométrie regroupe les techniques de tractométrie qui profilent une mesure quelconque le long des faisceaux. Par exemple, ce profil implique souvent l'anisotropie fractionnelle (FA) [Yeatman et al. 2012]. Cette métrique est un indice du comportement de la diffusion, résumant la forme allongée ou sphérique du tenseur de diffusion (DTI). La figure 1.20 b) illustre les variations de FA à travers le même faisceau qu'en a). D'autres métriques sont de plus en plus utilisées pour caractériser les faisceaux, comme les propriétés microstructurales de la matière blanche, des contrastes d'imagerie comme la T1 et plusieurs autres.



La connectométrie est l'étude de la connectivité, ou de la configuration des connexions, des faisceaux ou du tractogramme. Elle peut être binaire, qualifiant une connexion d'existante, ou non, entre deux régions. Elle peut aussi être pondérée par la quantité de tracts les reliant. Précédée d'une parcellisation du cortex, une carte de connexion entre les régions obtenues est alors construite. Cette carte est généralement représentée par des graphes, des matrices ou des connectogrammes, comme à la figure 1.21

1.5. TRACTOMÉTRIE

[Yo et al. 2009; Yeh et al. 2016; Irimia et al. 2012]. La connectométrie permet de comprendre l'organisation fonctionnelle du cerveau. Cependant, elle est très sensible à la variation et aux biais accumulés dans tout le traitement d'image précédent. Ainsi, la reproductibilité et la significativité de la connectométrie sont encore des questions ouvertes [Girard et al. 2015b].

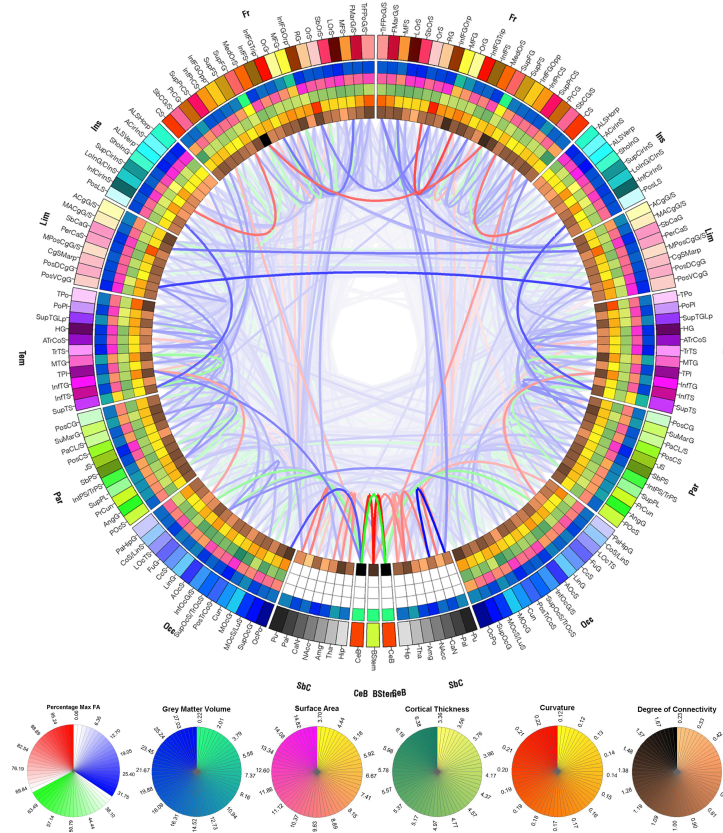


figure 1.21 – Connectométrie

Représentation circulaire de la connectivité ainsi qu'un ensemble de mesures des faisceaux du cerveau humain. Chaque arc représente une aire corticale et les couches montrent plusieurs mesures de ces aires. (figure empruntée de Wikipédia [van Horn et al. 2012])

1.6. CONCLUSION

1.6 Conclusion

Dans ce chapitre, le pipeline entier de la tractographie a été couvert afin d'introduire la problématique présentée dans l'article du prochain chapitre. Grâce à l'IRMd, la diffusion de l'eau permet de retracer la trajectoire des axones. Plusieurs stratégies sont possibles pour estimer ce phénomène autant que pour générer les tractes. Ensuite, le filtrage et la segmentation sont les étapes cruciales qui détermineront la fiabilité des conclusions tirées.

Bien qu'étant puissante, la tractographie est encore, aujourd'hui, un outil complexe ayant certaines faiblesses et limites [Jones et al. 2013; Descoteaux 2015; Girard 2016]. Les connexions reconstruites peuvent ne pas correspondre aux véritables réseaux neuronaux sous-jacents (faux positifs). À l'inverse, certaines connexions peuvent être manquantes au tractogramme (faux négatifs). Dans les deux cas, cela est lié à la résolution limitée des images de diffusion, aux artefacts du signal d'IRMd ainsi qu'à plusieurs autres défis physiques et calculatoires. De plus en plus d'outils sont disponibles pour évaluer les méthodes de tractographie et identifier les biais [Côté et al. 2013]. Cependant, il demeure difficile d'interpréter les tractogrammes probabilistes et la validation avec l'anatomie réelle reste peu accessible.

Une quantité toujours grandissante d'implémentations d'algorithmes de tractographie locale sont disponibles. D'année en année, les méthodes sont peaufinées et de nouvelles fonctionnalités sont ajoutées. Neher et al. [2015] et Côté et al. [2013] ont récemment évalué, par diverses métriques de qualité, les algorithmes les plus connus. D'abord, le Laboratoire d'Imagerie de la Connectivité de Sherbrooke (SCIL) a quelques implémentations intégrant des fonctionnalités de dernier cri dont le Particle Filter Tracking [Girard et al. 2014] ainsi que plusieurs outils d'imagerie médicale reliés à la connectivité. FibreNavigator [Chamberland et al. 2015] offre une interface graphique permettant de tracer interactivement et immédiatement des tractes grâce à l'algorithme Real Time Tractography [Chamberland et al. 2014]. La librairie Python DIPY [Garyfallidis et al. 2014] intègre une foule d'outils puissants et ouverts pour la visualisation et le traitement de données IRMd. Ensuite, le projet MRtrix [Tournier et al. 2012] intègre plusieurs outils très pratiques et complets pour générer et visualiser des tractogrammes et des images anatomiques. Enfin, TrackVis [Wang

1.6. CONCLUSION

[et al. 2007](#)] offre également une suite de logiciels unissant création, traitement et visualisation de données en tractographie, convoitée par les anatomistes. Bien que non exhaustive, cette liste met en évidence les plus grands joueurs dans la production des tractogrammes. Enfin, n'implémentant pas d'algorithme de traçage, [ANTs](#) [[Avants et al. 2009](#)], [FreeSurfer](#) [[Reuter et al. 2012](#)], [3DSlicer](#) [[Fedorov et al. 2012](#)] et [FSL](#) [[Jenkinson et al. 2012](#)] sont des outils pratiques pour le traitement et la visualisation de données anatomiques et en tractographie.

Chapitre 2

SATA : Saturation du volume des faisceaux en tractographie

La tractographie est configurée par plusieurs paramètres tels que décrits dans le premier chapitre. L'un des principaux est la quantité d'amorces ("seeds" en anglais), ou de points de départ, distribués dans l'espace cérébral. Ainsi, ce paramètre détermine indirectement le nombre de tractes résultantes. Les amorces sont typiquement dispersées uniformément à travers la matière blanche, à l'interface avec la matière grise ou dans une région cible afin de créer un tractogramme. Ensuite, des faisceaux d'intérêt seront extraits afin d'être étudiés. La détermination des conditions d'amorçage pour obtenir les meilleurs résultats est un problème difficile et peu étudié. Entre autres, il est clair qu'il faut un minimum de tractes pour définir correctement les structures de la matière blanche. Un faisceau sera spatialement incomplet si trop peu de tractes sont obtenues. Aussi, sa reproductibilité sera faible, car l'ordre dans lequel les tractes sont tracés est aléatoire. De plus, la tractographie peut amener différents biais, selon les paramètres utilisés. Or, le volume des faisceaux est l'une des mesures les plus utilisées en neuroscience pour les caractériser. Sur quel critère peut-on s'appuyer pour affirmer qu'un faisceau a suffisamment de tractes? Certains travaux actuels tentent d'optimiser la génération des tractogrammes à partir d'aprioris anatomiques, mais aucun ne permet de savoir si un faisceau est correctement saturé.

Cette problématique est abordée dans l'article et une solution est suggérée : l'éva-

luation de la saturation des faisceaux par leur analyse spatiale. Étant donné un faisceau minutieusement segmenté, l'état de sa saturation est obtenu par l'analyse de l'espace occupé par ses tractes. À partir d'un petit échantillon aléatoirement pigé, on calcule le volume engendré. Ensuite, on ajoute quelques tractes en calculant le nouvel espace occupé pour créer peu à peu une courbe de l'évolution du volume. L'hypothèse sous-jacente est qu'à force d'ajouter des tractes au faisceau, l'apport en volume de chacune diminue de plus en plus, car déjà d'autres occupent cet espace. D'un autre côté, si les tractes ajoutées augmentent le volume du faisceau, c'est qu'il n'était pas encore saturé. De cette façon, la courbe tend à converger vers un volume et, à cet endroit, le nombre de tractes nécessaires pour le saturer est atteint.

Une attention particulière est nécessaire afin d'éviter une confusion par rapport aux termes utilisés en langue anglaise. «Streamline» est l'équivalent d'une tracte et «tract» est synonyme de «fascicle» et signifie faisceau d'axones tandis que «bundle» est un faisceau de tractes.

SATA: Achieving Volume Saturation of Streamline Bundles in Tractography

Alexandre Gauvin¹, Laurent Petit², and Maxime Descoteaux¹

¹Sherbrooke Connectivity Imaging Lab, Computer Science Department, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada

²Groupe d’Imagerie Neurofonctionnelle, IMN, UMR5293 CNRS, CEA Université de Bordeaux, Bordeaux, France

Keywords Tractography, Bundle, Saturation, Tract, Streamlines, Seeding, Spatial Extent, Volume.

Abstract

Although it plays a major role in studying the brain anatomy and connectivity, local tractography results are sometimes a mess [Côté et al. 2015]. Thereby, the tractograms are filtered and segmented into groups of streamlines, also called bundles, before being examined. This is done either manually [Catani et al. 2002] or automatically [Wang et al. 2013; Wassermann et al. 2016] to recover white matter fascicles. Then, metrics and statistics along those bundles are subject to analysis, also known as tractometry, to understand diseases, for example [Jbabdi and Johansen-Berg 2011; Yeatman et al. 2012]. But first, a proper tractogram has to be built. Once dissected, the resulting bundles spatial extent and density directly relies on the quality and quantity of streamlines. Among the numerous features offered by the great variety of methods available today, the seeding strategy will mainly determine the number of streamlines obtained. However, as a random and local process, it is not guaranteed that the number of streamlines reaches optimality and even distribution among bundles. Thus, some could not be completely filled while others are saturated, depending on many aspects of the tractography pipeline. The reproducibility of bundles spatial extent is crucial to have robust tractometry and quantitative connectivity analysis. Thus, the main question is: **How many streamlines are necessary to fill a bundle?** As this question is not yet settled, we propose a method, called **SATuration Analysis (SATA)**, able to i) assess the volume saturation of segmented bundles, ii) show important biases in tractography pipelines, and iii) help find the right tractography parameters. We strongly suggest using SATA before tractometry to ensure that bundles are full, and to allow meaningful comparison between subjects.

2.1. INTRODUCTION

2.1 Introduction

Tractography is the computational process by which the specific connection pathways of the white matter can be reconstructed in vivo by using noninvasive diffusion magnetic resonance imaging (dMRI). More precisely, maps of the local water diffusion phenomenon allow axonal pathways to be tracked and analyzed. The virtual representations of neuronal connections are called **streamlines**, organized in **bundles** that represent the **tracts** and construct the tractogram.

Using biological knowledge, a tractogram is segmented in bundles, as shown in [Figure 2.2](#). This process uses anatomical prior about where the tracts end and pass through the white matter to filter the streamlines [\[Catani et al. 2012\]](#). Also, bundles could be made of targeted tractography where only streamlines of interest are generated. As representations of biological tissue, the quality of bundles depends on the accuracy of the tractography and segmentation. Many parameters tune the conditions for streamline production. In tract-based analysis, tractometry and connectometry aim to respectively quantify geometrical and connectivity properties of bundles. More specifically, the **volume** occupied by the tracts in the brain, called **spatial** extent, is a measure of particular interest among neurologists [\[Vos et al. 2013; Thiebaut de Schotten et al. 2011\]](#). Bundles are used in tractometry as volumes and regions of interest to characterize the brain. For example, they are used to quantify asymmetries of certain pathways, like the Arcuate Fasciculus involved in language processing [\[Catani et al. 2007\]](#), to study the effect of a stroke on the brain [\[Forkel et al. 2014\]](#) or to understand the effects of its development [\[Yeatman et al. 2014\]](#).

Measuring the spatial extent of a bundle requires computing the space occupied by its elements, the streamlines. However, streamlines are sets of points representing pathways, so they do not express any specific volume. Therefore, the spatial extent must be obtained by giving streamlines a spatial representation to get the total volume of a bundle. For instance, a streamline could be considered as a tube of some radius. Another possibility is to map the voxels of a determined grid in space that are traversed by the streamlines. [Figure 2.1](#) illustrates those two methods.

An important and common parameter across the methods is the **seeding**. It indirectly defines the number and location of streamlines. Typically, thousands to

2.1. INTRODUCTION

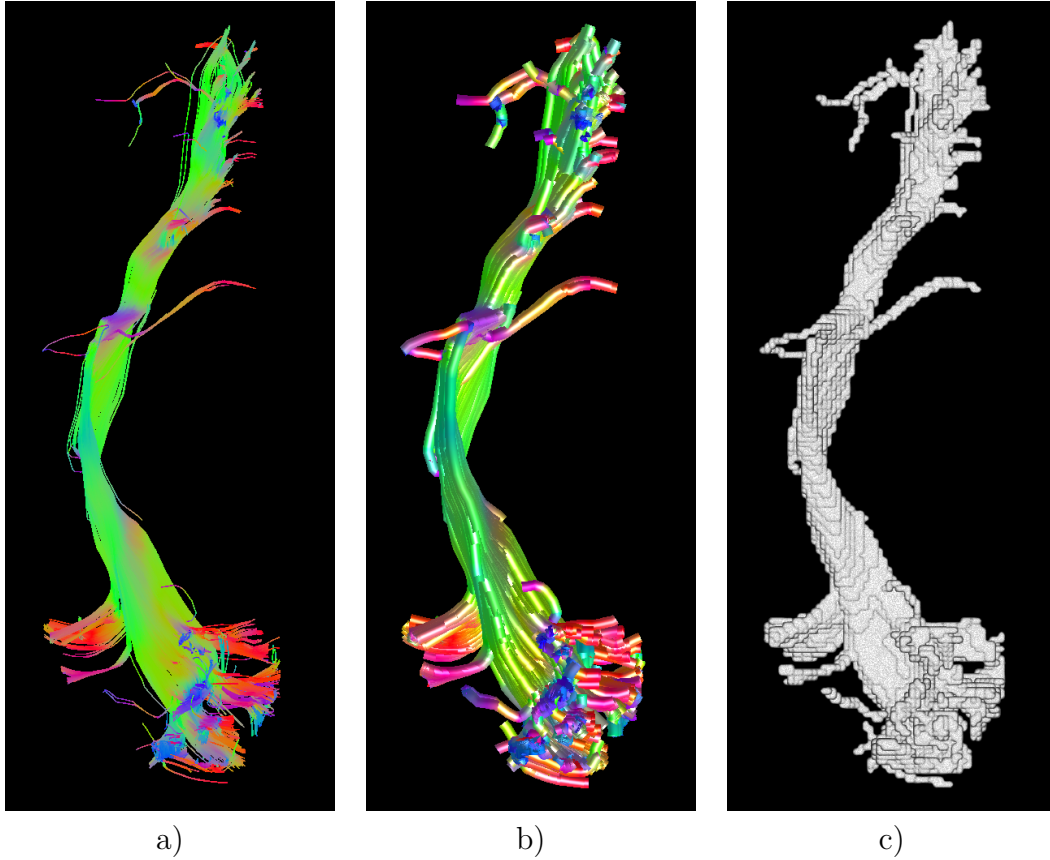


Figure 2.1 – Spatial Extent

The spatial extent of a bundle can be obtained in several ways. a) Streamlines of the IFOF are shown, not expressing any volume representation. b) tubes are created using a given radius around the streamlines, allowing volume computation. c) The voxels traversed by at least one streamline are mapped and the surface of the resulting volume is displayed.

2.1. INTRODUCTION

millions of seeds are initialized, either in the whole brain or in specific regions. If too few streamlines are generated, bundles will not be complete, preventing them from correctly describing the underlying tract. We define the **saturation** point of a bundle as the number of streamlines required to reach its full spatial potential. In other words, after the saturation point, adding streamlines will not increase its volume. An incomplete bundle is a poor representation of the tract and may lead to spatial extent and tract-based statistics biases in tractography studies. Therefore, it is essential to generate enough streamlines to fill bundles before any tractometry analysis.

In the literature, a connectivity-based approach has been used to optimize the number of seeds to reduce the variance of the structural network produced by tractography [Cheng et al. 2012]. However, to the best of our knowledge, the spatial saturation of the white matter fascicles remains undiscussed. The tracking process seems usually stopped at apparent fullness from visual inspection or because of computational limitations. For example, a whole brain tractogram might seem fully populated with 300 000 streamlines [Calamante et al. 2010]. However, as we will show in this work, bundles can be surprisingly incomplete once segmented and properly filtered from outlier streamlines. Therefore, the reproducibility of the tractometry results could be significantly affected.

This work aims to quantify the saturation of bundles automatically and the effect of their incompleteness on tractometry analysis. To achieve this goal, we present a routine called **SATuration Analysis (SATA)**. The principle of this tool does not rely on any anatomical prior but only on the geometrical property of a bundle. In this work, we discuss the importance of this quality assurance step. Our contributions are:

1. **A procedure to assess the saturation of streamline bundles;**
2. **A metric to compare test-retest variations;**
3. **A metric to compare performance of tractography methods.**

Hence, SATA should be used before spatial extent or volume is computed in tractometry. Moreover, SATA is necessary to correctly adjust seeding parameters before tractography group studies.

2.2. METHODS

2.2 Methods

2.2.1 MRI Acquisition

First, subjects 152831, 210011, 734045 and 937160 from the state of the art Human Connectome Project (HCP) dataset, all right handed males between the age of 22 and 30 [Sotiropoulos et al. 2013], were used for most demonstrations in this work. The diffusion weighted image has a 1.25 mm isotropic resolution, with 3 b-values, 1000, 2000, and 3000 s/mm² for a total of 270 gradient directions, 90 per shell, and 18 b=0 images. Fibre orientation distribution functions (fODF) have been computed from spherical deconvolution using DIPY [Descoteaux et al. 2009; Garyfallidis et al. 2014] with spherical harmonics of order 8 and a fixed response function at [15,4,4] x 10⁻³ mm²/s. The anatomical contrast was acquired with a 0.7 mm isotropic resolution and registered to the 1.25 mm diffusion data. The registration and pre-processing were done as part of the HCP package.

Second, the Penthera clinical test-retest dataset [Girard et al. 2014] of three healthy males with a mean age of 25 subjects named 1, 2 and 3 were used for reproducibility experiments. Each subject was scanned three times with a maximum time interval of one month. Diffusion weighted data was acquired at 2 mm isotropic resolution, using a b-value of b=1000 s/mm² along 64 uniformly distributed directions, and a single b=0 image. A single-shot echo-planar imaging (EPI) sequence was used from a 1.5 Tesla SIEMENS Magnetom scanner with 128x128 matrix, time of repetition of 11000 ms, time of echo of 98 ms, and a GRAPPA acceleration factor of 2. The fibre orientation distribution functions (fODF) were obtained via MRtrix [Tournier et al. 2012] from spherical harmonics of order 8. The diffusion data was upsampled to 1 mm³ resolution, using a trilinear interpolation. Anatomical T1 weighted was acquired with a 1 mm³ isotropic resolution, using MPRAGE sequence with time of repetition of 6.57 ms and a time of echo of 2.52 ms. The image was registered on the up sampled b=0 diffusion image.

For both datasets, a three tissue type extraction (cortico-spinal fluid, grey matter and white matter) was done with FSL FAST [Zhang et al. 2001] and Particle Filter Tracking maps (GMWMI, include and exclude) were obtained from SCILPY. Cortical segmentation was done with the fully automated FreeSurfer tool [Reuter et al. 2012].

2.2. METHODS

2.2.2 Streamline Tractography

For both HCP and Penthera datasets, ultra-dense whole brain tractography was performed. Particle Filter Tracking [Girard et al. 2014] local streamline HARDI tractography algorithm was used for every experiment. This implementation can produce deterministic or probabilistic tractograms. Anatomical constraints are used to improve the quality and biological accuracy of the streamlines. The main feature of the algorithm is the particle filter, which allows to recover more streamlines by extricating the ones that stopped prematurely in implausible regions. 50 million seeds were initialized for every subject. The seeds were uniformly and randomly located either on the grey matter/white matter interface (GMWMI), either through white matter (WM). On the Penthera dataset, a probabilistic approach was used with GMWMI seeding. For HCP, the probabilistic and deterministic tracking were combined with GMWMI and WM seeding resulting in four tractography experiments. Regarding the other tractography settings, the default parameters were used as optimized and suggested in *Towards quantitative connectivity analysis: Reducing tractography biases* [Girard et al. 2014], and the complete description can be found in [Appendix A](#). Streamline compression from SCILPY [Presseau et al. 2015] has been applied on the resulting streamlines to reduce the tractograms size by removing collinear points. Thresholds of 0.1 mm and 0.2 mm were respectively applied on deterministic and probabilistic outputs.

2.2.3 Bundle Segmentation

TractQuerier [Wassermann et al. 2016] was used to automatically extract the bundles. The proposed segmentation scripts were used as is on the Penthera dataset. For the HCP dataset, constraints have been added to clean the bundles from outlier streamlines. For visual reference, one of the segmentation results is reported in [Figure 2.2](#), showing HCP subject 734045, tracked with the deterministic algorithm and GMWMI seeding. The colours of the bundles are matching every corresponding results throughout this article. The Arcuate Fasciculus (AF) is a large and curved structure that passes through the centrum semiovale region with multiple axonal intersections. The Corticospinal Tract (CST) is straighter, coming from the spinal cord

2.2. METHODS

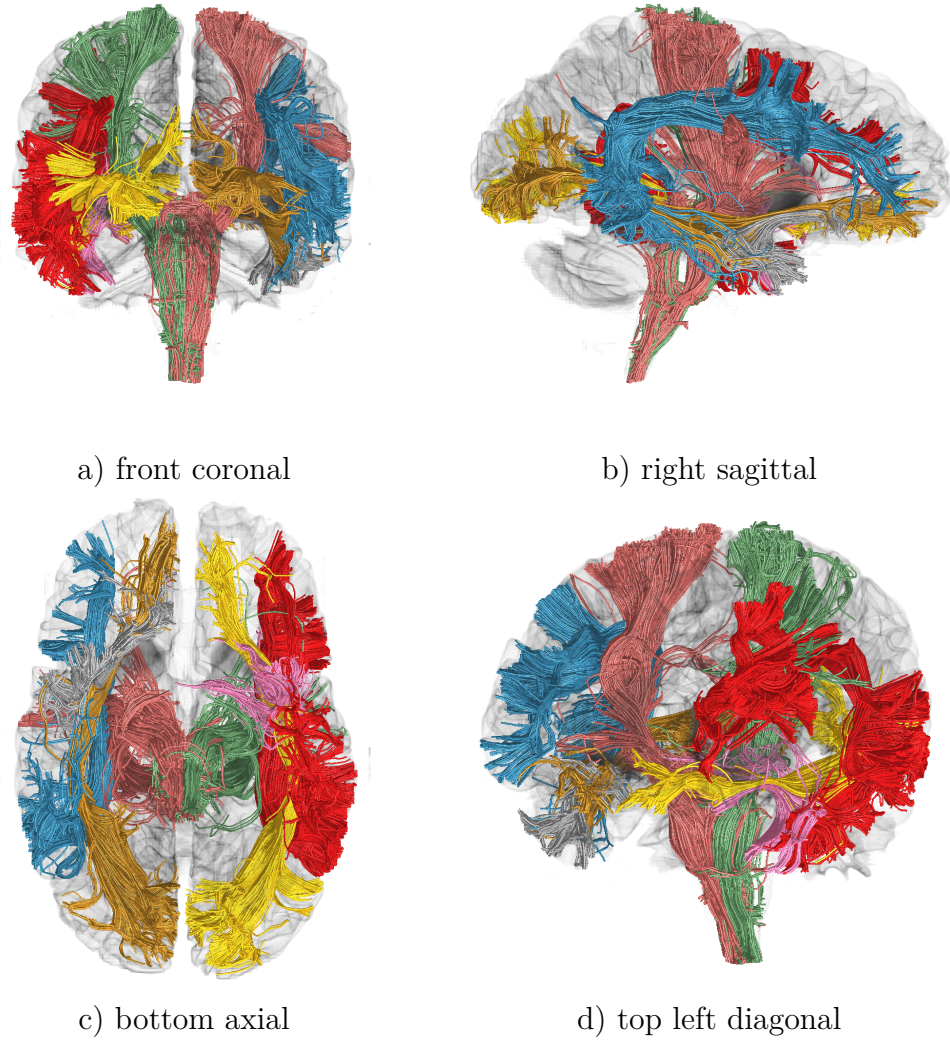


Figure 2.2 – Bundle Segmentation

The bundles from the HCP subject 734045 deterministic tracking GMWMI seeding are shown from four different angles and identified in specific colouring: left AF (red), right AF (blue), left CST (green), right CST (maroon), left IFOF (yellow), right IFOF (brown), left UF (pink) and right UF (grey).

2.2. METHODS

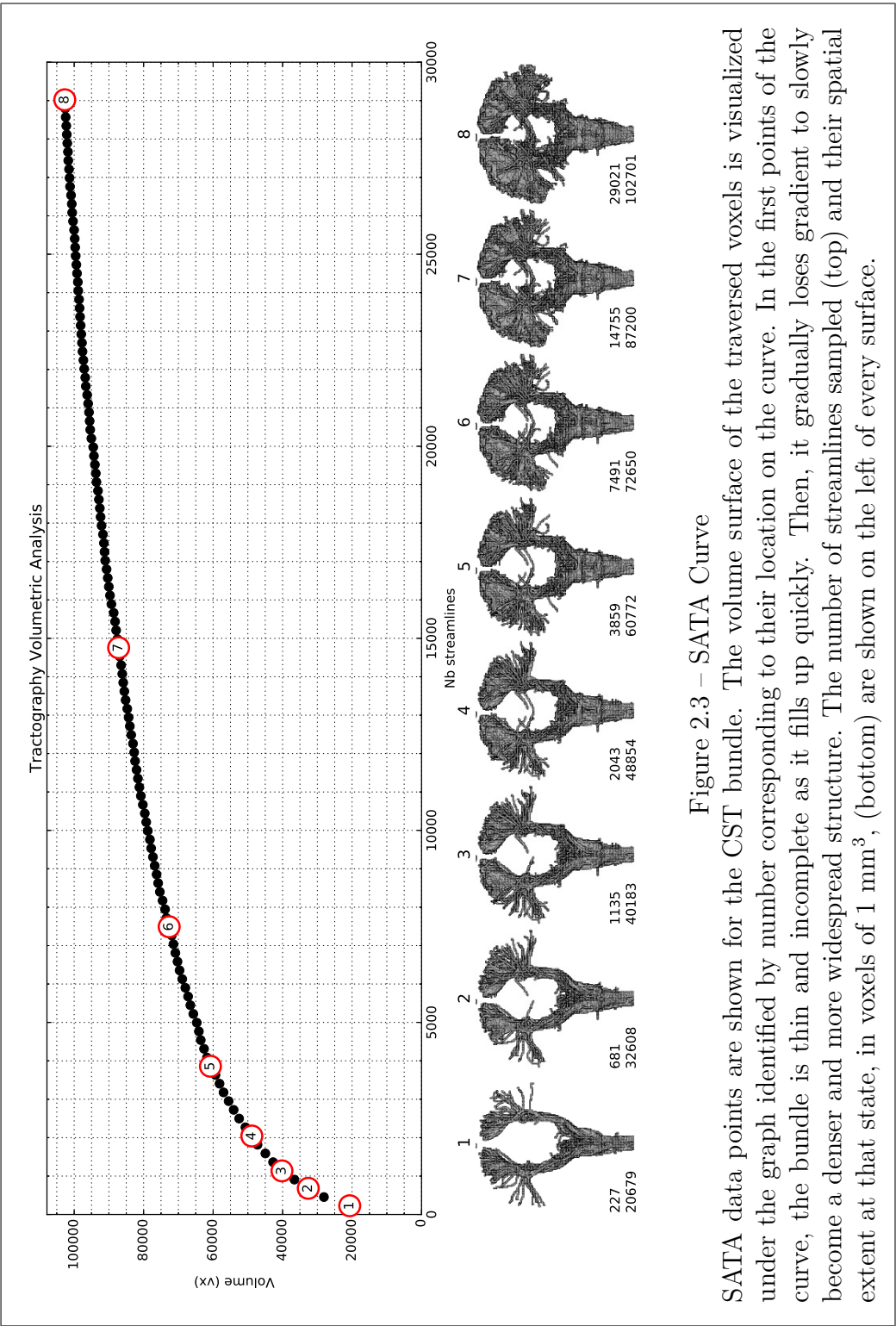
and projecting and fanning out in the upper part of the brain, the motor cortex. It crosses many other tracts as well. The Inferior Fronto-Occipital Fasciculus (IFOF) is long and straight extending from the rear to the front of the brain. The Uncinate Fasciculus (UF) is shorter and curved. Hence, these four bundles of interest cover a wide variation of shapes of association and projection bundles.

2.2.4 Saturation Analysis (SATA)

A white matter fascicle is a physical object. If we were able to meticulously prepare a post-mortem brain and perform a perfect Klingler-style dissection [Ludwig and Klingler 1956] and resection of a fascicle, the volume of white matter tissue collected would have a certain quantity in mm^3 . Hence, in principle, the volume of a white matter fascicle should be invariant to the MR machine used or the tractography processing pipeline used. SATA is built on this principle. More specifically, at one point during the tractography process, the volume of a bundle will gradually cease growing while streamlines keep being added, indicating its saturation. Starting from a few streamlines, the bundle takes its basic shape and is the embryo of the future fully grown bundle. At first, adding a few streamlines to the set will make it develop quite fast. After a certain number of streamlines, the growth rate will start decreasing as the shape of the bundle reaches maturity. New streamlines will have less and less effect on the volume since the spatial extent of the bundle has already been visited by the previous. Finally, saturation point is reached when no more volume is generated by new streamlines.

SATA follows this logic in an iterative procedure. First, a small subset of streamlines is sampled at random from the bundle of interest and the spatial extent of this subset is computed. Then, a second subset of streamlines is retrieved from the bundle, joined to the first and the volume is computed again. This process is repeated until the bundle has been entirely sampled. The accumulated values of volume at each iteration create a curve that plateaus when the bundle is full. Theoretically, the gradient of the curve should be null as the bundle converges to its full volume. In practice, obtaining this convergence is quite difficult because of segmentation and tractography inefficiency of filling space. This will be discussed further in this work.

2.2. METHODS



2.2. METHODS

Hence, the choice of a small gradient tolerance is useful to approximate how many streamlines are necessary to achieve saturation.

The saturation of a certain bundle of interest can be computed only by doing this procedure once, taking a whole bundle and adding a few streamlines to it, looking for changes in volume. As described later, it is important to have a large number of streamlines to run SATA and create a satisfactory volume-evolution curve. However, this technique also allows to analyze the speed of saturation and make predictions in case it is not saturated by modelling the curve progression. [Figure 2.3](#) illustrates the information obtained from SATA.

Every SATA curve in this study has been computed using five different random streamline orderings. 256 volume data points have been measured, and then averaged to reduce noise due to ordering bias. Then, to find and extrapolate saturation points, a model has been fitted on the data. Experimentally, the following logarithm-based model was chosen as a good candidate model:

$$y(x) = a \log(x) + bx + c$$

with y the bundle volume and x the number of streamlines. Therefore, the gradient is given by

$$\frac{dy(x)}{dx} = \frac{a}{x} + b,$$

from which saturation can be obtained, given a tolerance factor T ,

$$T = \frac{dy(x^*)}{dx} = \frac{a}{x^*} + b,$$

where (x^*, y^*) is the saturation point given by

$$x^* = \frac{a}{T - b} \quad \text{with} \quad T > b, \quad x^* > 0,$$

and where

$$y^* = y(x^*) = a \log(x^*) + bx^* + c.$$

2.2. METHODS

Also, the saturation ratio is defined by

$$SR_x = \frac{x_{total}}{x^*}, \quad SR_y = \frac{y_{total}}{y^*},$$

with x_{total} and y_{total} the endpoint number of streamlines and volume respectively.

Curves tend to have a linear shape with few streamlines, increasing the weight of parameter b in the model fitting. The logarithmic part of the equation, weighted by parameter a , takes over if more streamlines are added, making the bundle converge. Parameter b also indicates the asymptotic gradient. Therefore, T cannot be under the value of b . This is useful to detect if enough streamlines were given so that the model could predict the saturation of the bundle of interest. No prediction happens when coefficient b of $a \log(x) + bx + c$ is higher than the tolerance T . Also, a threshold ratio has been fixed to limit the prediction range when the saturation point x^* is too far. This ratio was set to twice the amount of streamlines x_{total} . If more streamlines are needed for saturation (x^*), the amount of data is judged insufficient to explain the forecast curve. This prevents unrealistic estimations when the data explains less than half of the fitted curve. The Least-Squares optimization method was used to fit the data. Also, an error distribution, following $e^{-\pi x^2}$ and scaled on the data, weights the confidence of data points, thus giving more importance to the last. This improves the fit because the effect of the ordering bias noise reduces as the bundle fills.

2.3. RESULTS

2.3 Results

In the first experiment, the eight bundles introduced in the methods section have been analyzed to show how differently they can evolve to saturation coming from uniformly seeded tractography. [Figure 2.4](#) shows the results of the HCP subject 734045, obtained from GMWMI seeding with the probabilistic algorithm. In a), the SATA data points are shown with their respective fitted curve, in bold, for every bundle. In b), the gradient curves computed from a) reveal the convergence points, at a tolerance of 1 vx/strml, shown as stars, and reported in a). The dotted line on the left CST bundle curve represents a model forecast of the saturation point as not enough streamlines were provided to obtain saturation. Also, no star is drawn for the left IFOF because so few streamlines were generated that the model could not predict the saturation point inside the threshold ratio as explained in the methods section.

The x and y axes from [2.4 a\)](#) are both summarized by [Figure 2.5](#). The colour bars highlight the saturation points (x^* and y^*), corresponding to the stars in a) and b), and the pale colour bars show the actual number of streamlines in the bundles. More explicitly, those bar graphs should be read as follows: Given a tolerance of T vx/strml, the bundle needs x^* streamlines to reach convergence (shown in [Figure 2.5 a\)](#) at a volume of y^* voxels (shown in [Figure 2.5 b\)](#)). Notably, AF and UF bundles fill up rapidly, while others do not reach saturation or barely reach it. Left CST and left IFOF both have their colour bars inverted indicating the number of streamlines was insufficient to saturate the bundle within the specified tolerance. In the case of left CST, it is predicted to saturate at around 63 000 vx with 19 000 strml. However, left IFOF needs so many more streamlines (6.3 times more) that the model is unable to properly predict x^* . Therefore, no forecast is shown for this bundle and more streamlines are needed before repeating SATA. To compare, all AF and UF bundles have plenty of streamlines, reaching saturation at around 44 000 vx with 9600 strml and 9000 vx with 2400 strml respectively.

In the second experiment, SATA curves have been computed on AF and CST bundles of Penthera test-retest subjects, at three acquisition time points each. Their saturation point is shown in [Figure 2.6 a\)](#) and c), with a 2 vx/strml tolerance. The

2.3. RESULTS

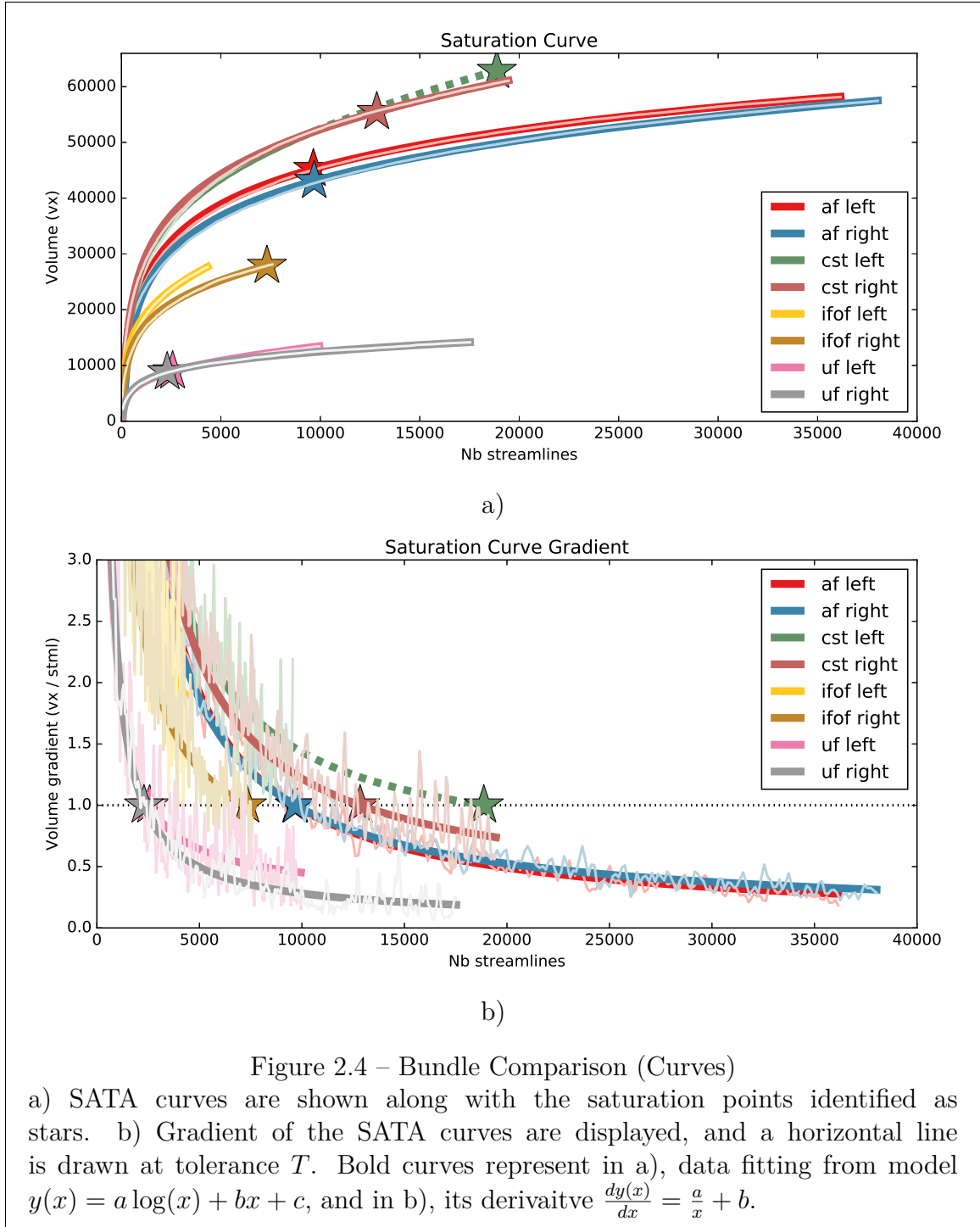
standard deviation σ between acquisitions has been computed within bundles, at their raw state $\sigma(x_{total})$ and $\sigma(y_{total})$ and at their saturation point $\sigma(x^*)$ and $\sigma(y^*)$. Then, these values were subtracted and normalised by the raw state standard deviation to obtain the standard deviation improvement or decline as follows.

$$\Delta\sigma(x) = \frac{\sigma(x^*) - \sigma(x_{total})}{\sigma(x_{total})} \quad , \quad \Delta\sigma(y) = \frac{\sigma(y^*) - \sigma(y_{total})}{\sigma(y_{total})}$$

Figure 2.6 b) and d) show those results in percentages. For the streamline count per bundle, a significant reduction of the standard deviation is observed, decreasing between 50% to 100%. Regarding the volume results, the standard deviation is either increasing or decreasing from about 5% to 40%.

In the third experiment, the goal was to highlight how different tractography algorithms perform in saturating bundles. The left CST bundle from the four HCP subjects were tracked from four algorithm combinations: probabilistic and deterministic tractography matched with WM and GMWMI seeding strategies. First, looking at Figure 2.7 a), the WM seeding methods have the higher saturation ratios, meaning that bundles fill up more quickly. However, they often have lower spatial extents at saturation points, as seen in b). Else, bars of probabilistic algorithms give much higher bundle volumes than deterministic approaches. Finally, comparing seeding methods in Figure 2.7 b), the one with the highest volume at y_{total} , WM, falls behind GMWMI at y^* .

2.3. RESULTS



2.3. RESULTS

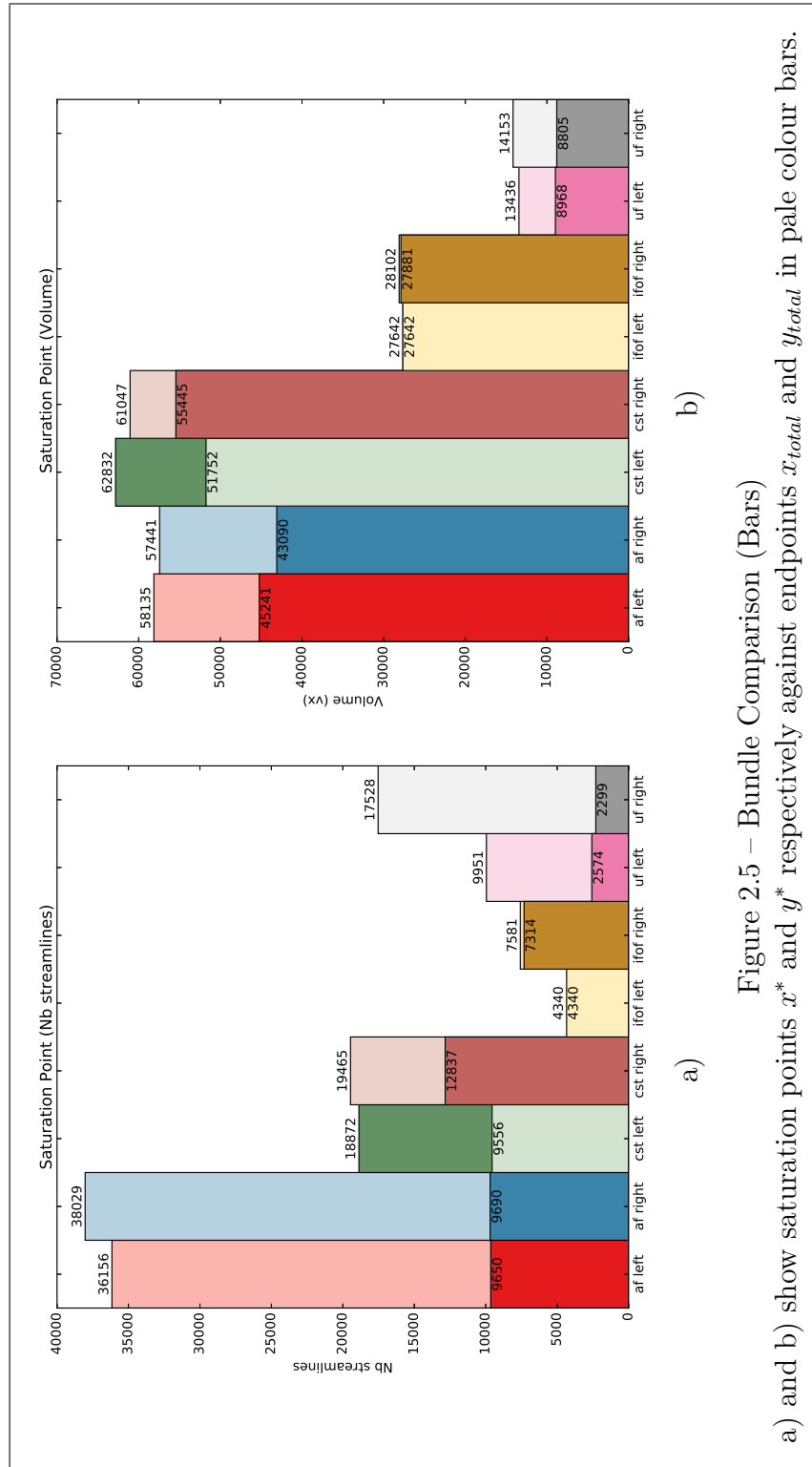


Figure 2.5 – Bundle Comparison (Bars)
a) and b) show saturation points x^* and y^* respectively against endpoints x_{total} and y_{total} in pale colour bars.

2.3. RESULTS

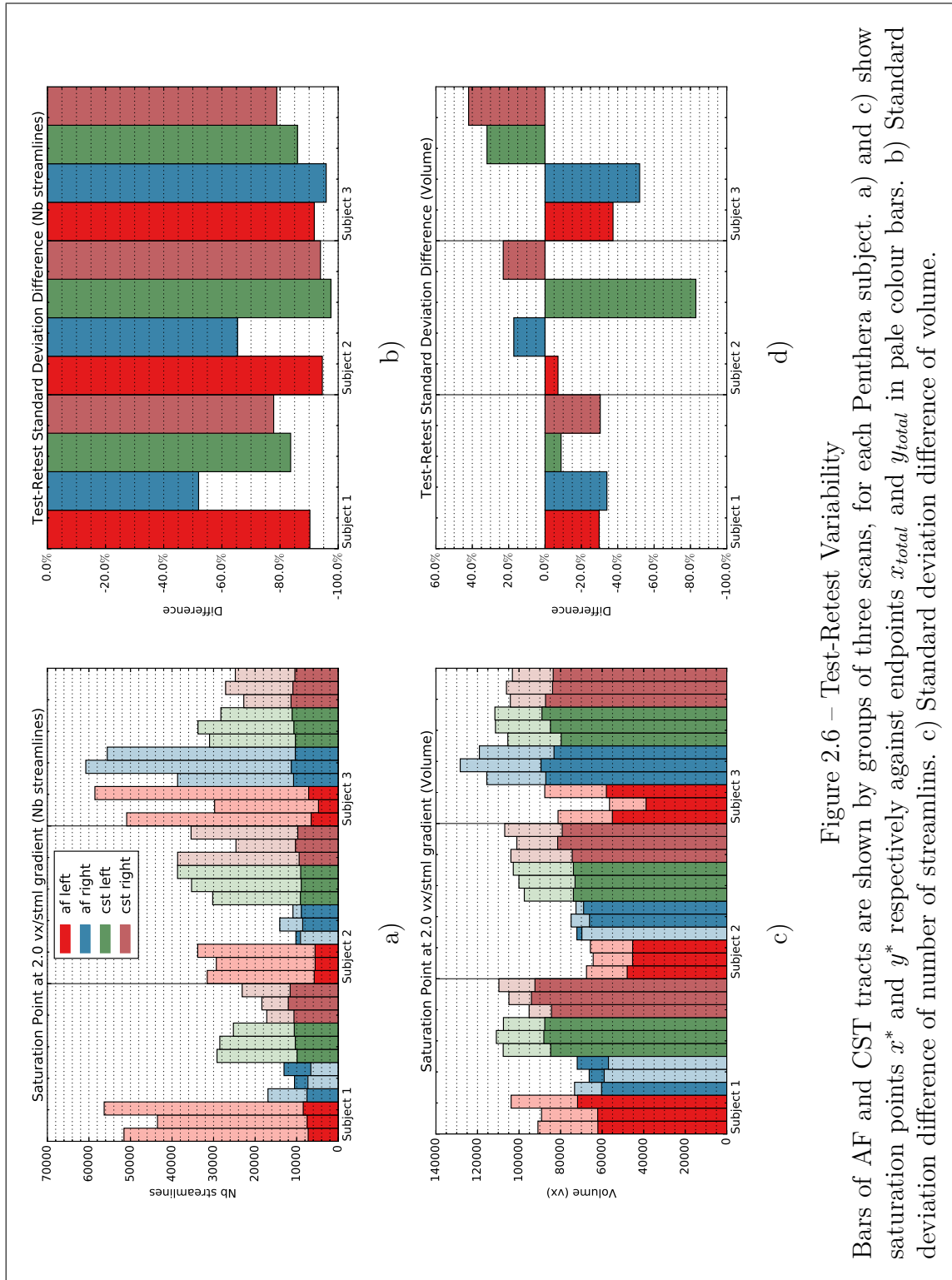


Figure 2.6 – Test-Retest Variability
 Bars of AF and CST tracts are shown by groups of three scans, for each Penthera subject. a) and c) show saturation points x^* and y^* respectively against endpoints x_{total} and y_{total} in pale colour bars. b) Standard deviation difference of number of streamlines. c) Standard deviation difference of volume.

2.3. RESULTS

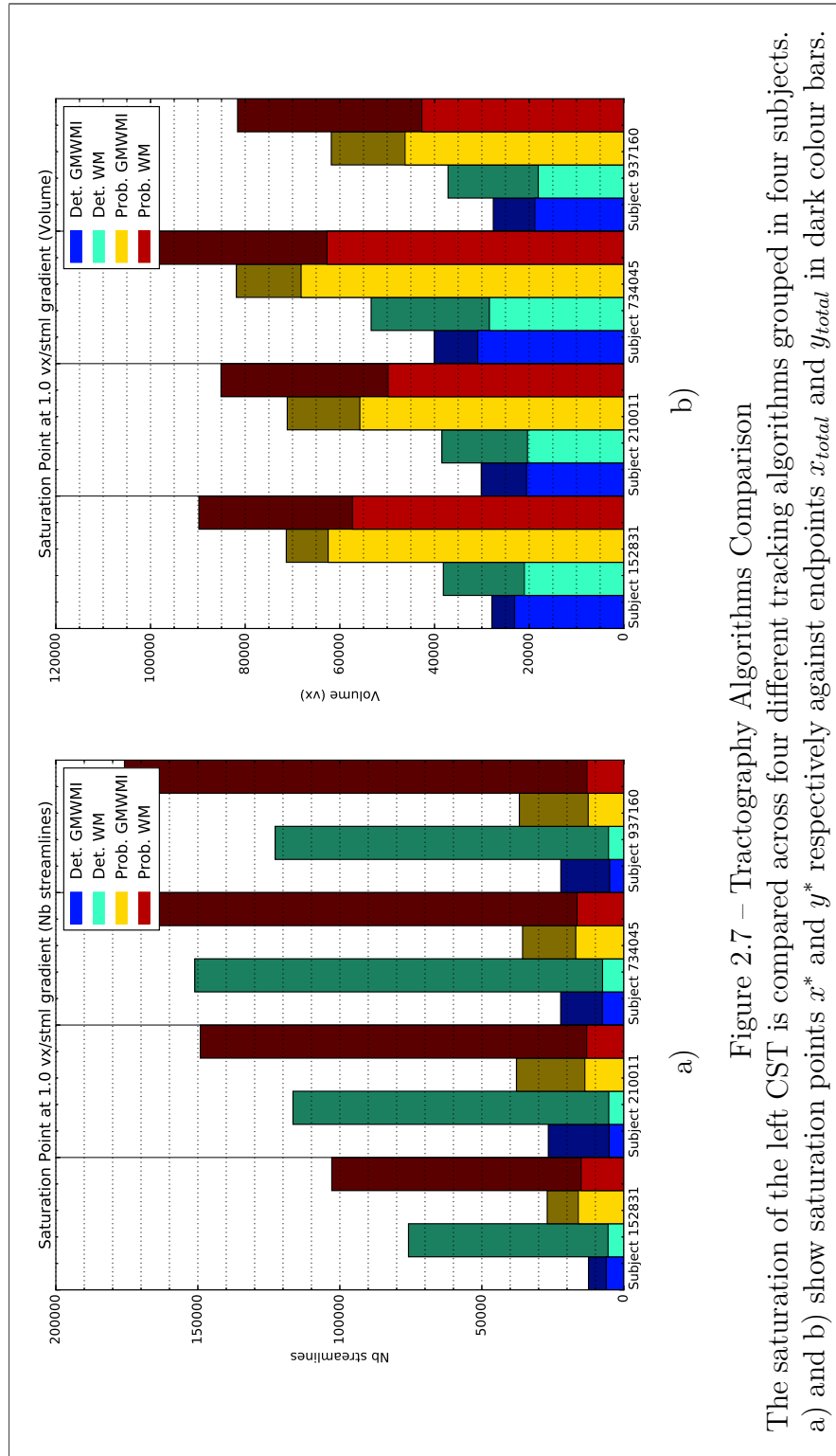


Figure 2.7 – Tractography Algorithms Comparison
The saturation of the left CST is compared across four different tracking algorithms grouped in four subjects.
a) and b) show saturation points x^* and y^* respectively against endpoints x_{total} and y_{total} in dark colour bars.

2.4. DISCUSSION

2.4 Discussion

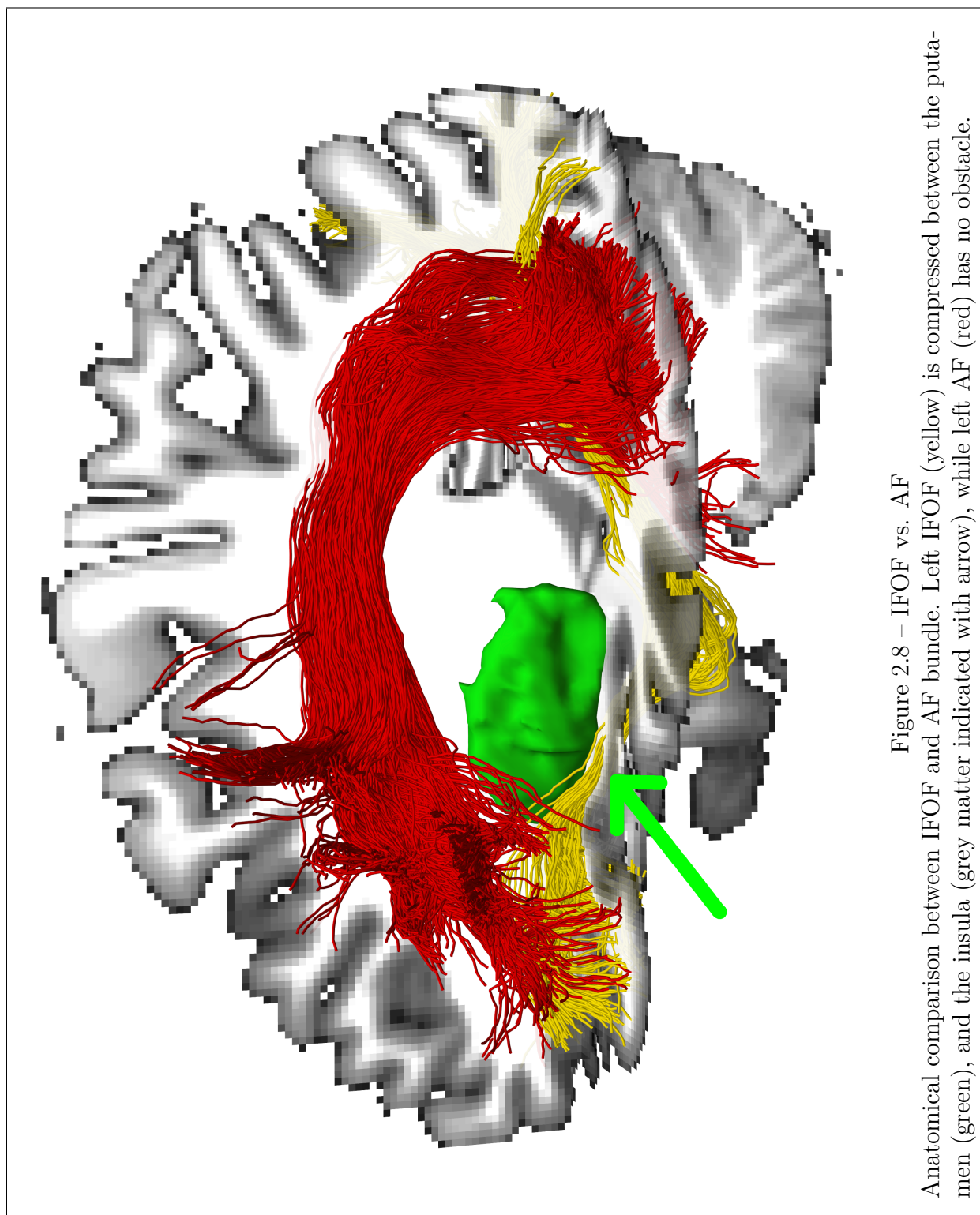
2.4.1 Specific needs for each bundle

In the first experiment, we showed that SATA reveals the spatial saturation of bundles. First, SATA quantifies spatial extent as streamlines are added to a segmented bundle, revealing that saturation is reached under a given tolerance T . In other words, as long as the volume keeps increasing over this rate, the tract is not completely full within the potential of its definition. Many scenarios will occur with different bundles and tractography methods. The results in this work show a good variety of what could be found.

Bundles of diverse geometrical complexity should have different difficulty to fill. Hence, since local tractography is a random process, some bundles may have a smaller chance of being reconstructed than others because of their geometrical properties [Daducci et al. 2016; Chamberland et al. 2014]. The easier a white matter fascicle is to track, the faster the corresponding bundle will fill. For instance, UF is a small and isolated tract, while CST is known to pass through multiple axonal crossing areas. The results in Figure 2.5 c) explain this difference considering a right UF $SR_x \approx 7.6$ compared to a right CST $SR_x \approx 1.5$, five times smaller. Also, both AF seem to be quite easy to track ($SR_x \approx 3.8$), as both IFOF are much harder ($SR_x \approx 1.0$ and less). The absence of saturation point in the left IFOF bundle suggests a deeper problem than complexity. The fact that IFOF squeezes through a very thin white matter ribbon (the external capsule) between putamen and insula grey matter seems to disturb the tractography. In comparison, AF should be easy to track as it goes through wider white matter regions. Figure 2.8 shows this anatomical evidence.

In summary, SATA successfully reveals the relative tracking difficulty level of each bundle from a whole brain tractography. In other words, taking subsets of every bundle at their saturation point would make them “filled equivalently”. SATA relies on the intrinsic and inherent geometrical extent of the bundle to inform about its saturation. Therefore, SATA should be used before any type of tractometry dependent of the bundle spatial extent.

2.4. DISCUSSION



2.4. DISCUSSION

2.4.2 Tractography Biases Conceal Test-Retest True Variability

Test-retest experiments are important to challenge complex data analysis pipelines such as tractometry. Results should be stable across scans of the same subject. Assessing variability between data acquisitions allows to expose and investigate the source of variations. In this second experiment, we show that tractography induced biases change the outcome of test-retest results by using SATA to reveal underlying bundle volumes.

In [Figure 2.6 a\)](#), the standard deviation of x_{total} generally drops to almost nothing at x^* . In comparison, [Figure 2.6 c\)](#) shows that y^* remains quite high between acquisition time points. This contrast in the results supports that the volume variation is more likely to come from the shape of the streamlines than the amount. [Figure 2.6 d\)](#) tells a different story. Some standard deviations have increased while other have decreased. Therefore, tractography appears to have induced biases that camouflaged the true underlying variations between scans. Variations in bundle volumes may come from many different sources, like subject movements during acquisition, signal noise, image distortion, segmentation issues, etc. Further investigation needs to be done to properly understand and control the sources of spatial extent variations. SATA incorporated in a test-retest framework is an efficient way of doing quality control and assess biases in the tractography pipeline.

2.4.3 Saturation Is Affected by Tractography Parameterization

In this third experiment, we demonstrate that SATA reveals tradeoffs and biases from different tractography configurations. The features and limitations of specific tracking parameters make the bundles saturate at different rates and volumes.

The first parameter addressed is the direction sampling of the next step in tractography, being either deterministic or probabilistic. Using the MRtrix tool to generate streamlines, [Tournier et al. \[2012\]](#) showed that probabilistic tracking reveals more of the white matter structure, thus reducing the number of false negatives. In return, [Girard et al. \[2014\]](#) and [Côté et al. \[2013\]](#) stated that more false positives emerge

2.4. DISCUSSION

from probabilistic sampling. Hence, all say that bundles should be smaller and more conservative in deterministic than probabilistic approaches. The results in [Figure 2.7 b\)](#) confirm exactly those predictions, even at saturation points.

The second parameter is the seeding region used to start the streamline tracking. [Girard et al. \[2014\]](#) motivated GMWMI seeding, because it reduces the streamline density bias related to tract length and volume. Moreover, [Smith et al. \[2012\]](#) explained that seeding from the GMWMI gives a notably larger potential tracking area than from WM. Because cortical folds are hard to reach, starting from the WM lowers the chance for streamlines to connect the whole grey matter. In return, GMWMI seeding gives a higher area coverage potential but increases the difficulty of coming out of the brain folds. This is observed in our results as y^* is generally higher when seeding from GMWMI, but with a much lower saturation ratio. Also, an interesting result comes out from [Figure 2.7 b\)](#) showing GMWMI seeding having a lower y_{total} , but a higher y^* than WM seeding. This reversal might appear counterintuitive at first glance. This is because the underlying SATA curve gradient is not visible on the bars. At the end of the tracking, WM strategies have reached more of its potential, thus a lower gradient, compared to GMWMI, since the tracking conditions are less challenging. If we had the saturation point forecasts of the GMWMI methods at same end gradients as WM methods, they would outmatch them. [Table 2.1](#) outlines the characteristics of the different tracking parameters and their combinations supported by the results.

The experiments conducted here do not cover all the possibilities offered by the many algorithms available. However, depending on the context and constraints of a further study, SATA helps to choose the best method to fit the needs. For example, in a spatial tractometry context where the streamline count is not important, a probabilistic approach combined with WM seeding is an efficient method of saturating bundles, on condition that outliers are well managed. Else, a deterministic algorithm would produce smaller bundles, but less variance and false positives, and GMWMI would reduce bias as well as cover a broader area, but demand a higher computational effort.

In short, SATA allows to evaluate the bundle filling performance of tracking algorithms. This helps to make more clever choices about the different possible ap-

2.4. DISCUSSION

Streamline Tractography Tracking starts from the seeds and stops in the grey matter following the direction of water diffusion.		Direction Sampling	
		Deterministic - Conservative streamlines - Fewer false positives - More false negatives	Probabilistic - Exploratory streamlines cover a wider area - More false positives - Fewer false negatives
Seeding Region	GMWMI - Harder starting conditions - Wider potential area coverage - Balanced tract density between short and long tracts	- Lowest streamline count - Lowest saturation ratio - Least biased and false positives	- Widest spatial extent - Least false negatives
	WM - Easier starting conditions - Narrower potential area coverage - Biased tract density between short and long tracts	- Narrowest spatial extent - Highest saturation ratio - Most false negatives	- Highest streamline count - Most biased and false positives

Table 2.1 – Tractography Algorithms Characteristics

proaches. Also, the new state of the art methods could be benchmarked to understand how they improve the quality of tractograms.

2.4.4 Why Be Tolerant?

A question could be raised about the meaning of the remaining volume created by the extra streamlines past the saturation point. Theoretically, we would be looking for a perfectly null gradient on the SATA curve of a bundle, indicating convergence. In practice, noise, partial volume effects and probabilistic nature of tractography allow streamlines to spread out. In our experiments, the segmentation is based on streamline endpoints and crossing regions. Hence, the streamlines were not constrained into a closed precise shell, therefore letting them propagate more freely, making the spatial extent grow at a residual rate. Also, some corners are harder to reach, having a small probability of being traversed, and will therefore be filled more slowly than voxels in the middle of the bundle. As the results show, streamline tractography is not efficient in filling the space of specific tracts, sometimes taking more than 50 million seeds in the whole brain. Instead, it is designed to draw paths, often following the same path-

2.4. DISCUSSION

way multiple times and adding very little to the spatial extent. Thereby, plateauing is not expected to be easy. For these reasons, a minimal but non-null tolerance is necessary to reach saturation and may be sufficient to reach good reproducibility.

2.4.5 What Is the Volume of a Streamline?

The grid-based technique used in this work is a choice among others to compute bundle volumes. Either giving streamlines a spatial representation or computing voxel traversal in a given grid, a common problem arises. What resolution or volume should be used? The resolution shapes the SATA curve and thus affects the saturation points x^* . For example, if a voxel size of 5 mm isotropic had been taken for our experiments, all shown bundles would have converged very rapidly. At the opposite, with a resolution of 0.01 mm, maybe no bundle will ever achieve saturation, even with quadrillions seeds per voxel tractography. The problem is that the biological volume representation of a streamline is undefined. This is still an open question, so it is important not to take values found from SATA as absolutes. Here, 1 mm isotropic seems natural since the anatomical images used in segmentation and tractography are of that resolution. Moreover, if tractometry is done with the same volume definition, the results should be meaningful. In other words, the bundle saturation is meaningful only if measures are made in the same standard as SATA.

2.4.6 What is the effect of streamline order on SATA?

Because streamline tractography is local and iterative, there is generally no control on the way it will fill the white matter. Hence, it is expected to obtain a slow saturation. More explicitly, the first streamlines mostly cover new space, and the probability of passing through the same paths increases as the forthcoming streamlines are generated. This reduces their contribution to additional space. That said, the exact shape of the curve is obviously dependent on the order in which streamlines are sampled. For example, if streamlines were added in an order where the highest volume is gained in every step, the SATA curve would be very steep at first and flat at the end. On the opposite extreme, the volume would increase very slowly by adding streamlines that overlap the most first. Therefore, randomly picking streamlines is the

2.5. CONCLUSION

safest and most representative way to compute the SATA curve. It is not the optimal order to converge the fastest, neither the worst. However it is the one that reflects the most how streamlines should be computed in tractography. Additionally, it is not trivial to find the best order or the best subset to fill the bundle most rapidly, with the least number of streamlines. This problem of factorial complexity would involve trying all possible orders on tens of thousands of objects, or otherwise finding an approximation that might not be the best solution. For those reasons, we used random order sampling to analyze bundles.

2.5 Conclusion

All in all, saturation analysis is a novel way of assessing bundles spatial extent. Ground truth validation is rare and inaccessible for the yet only available tool that allows studying white matter fascicles. SATA adds an important feature to better understand the limits and biases of tractography. We strongly recommend using SATA as a quality assurance tool to quantify bundles spatial extent to substantially reduce biases in any further tractometry analysis. Also, saturation analysis could further be integrated in tracking algorithms to guide the seeding, or to evaluate methods and processing pipelines. To summarize, SATA (i) gives confidence in the reproducibility of bundles, (ii) suppresses tractography biases that could mislead studies, and (iii) helps to compare tractography strategies.

Appendix A

Particle Filter Tracking Parameters

Description	Setting
Step size in mm.	0.2
Maximum angle between 2 steps.	Det.=45, Prop.=20
Maximum length without valid direction, in mm.	1
Spherical function relative threshold.	0.1
Spherical function relative threshold value for the initial direction.	0.5
Minimum length of a streamline in mm.	10
Maximum length of a streamline in mm.	300
Spherical harmonic interpolation: 'nn' (nearest-neighbor) or 'tl' (trilinear).	tl
ask interpolation: 'nn' (nearest-neighbor) or 'tl' (trilinear).	nn
Number of particles to use.	15
Length of back tracking in mm.	2
Length of front tracking in mm.	1
Maximum angle between 2 steps.	20

Conclusion

La dissection virtuelle est un outil puissant et unique pour étudier le cerveau. Cependant, son processus est complexe et comprend plusieurs limites et problématiques. En effet, le signal de diffusion est une modalité d'imagerie bruitée et de basse résolution. Les nombreux défis associés n'ont été que brièvement abordés. Cependant, les dernières années ont apporté de multiples améliorations rapprochant les résultats de la réalité. En outre, de plus en plus de méthodes de tractographie sont disponibles. En revanche, comprendre les subtilités et les limites de chacune demande des connaissances approfondies. Ainsi, il faut rester critique face aux nouvelles méthodes prétendues miracles ou automatiques [Daducci et al. \[2016\]](#). Des outils, comme SATA, combinés à d'autres mesures de reproductibilité et de vraisemblance, comme Tractometer [Côté et al. \[2013\]](#), peuvent solidifier notre confiance en celles-ci. D'ailleurs, la variabilité dans les résultats de la tractographie, filtrés et disséqués, montre que les méthodes sont encore jeunes pour reproduire fidèlement le connectome. En résumé, la revue de la dissection virtuelle présentée a pour but d'être éducative sur les enjeux actuels ainsi qu'un point de départ pour les prochains chercheurs.

SATA est un nouvel outil capable de quantifier la saturation des faisceaux segmentés de la matière blanche. Conséquemment, il permet d'évaluer la répétabilité entre différentes acquisitions, ainsi que de comparer la performance des algorithmes de tractographie. Ainsi, SATA doit être utilisé avant toute mesure de tractométrie afin de réduire les biais engendrés par les multiples aspects de la dissection virtuelle.

Contributions en calcul de haute performance L'importante quantité de données et la complexité algorithmique des expériences menées ont justifié l'utilisation d'un superordinateur. Ainsi, une optimisation de l'utilisation de l'espace mémoire et

CONCLUSION

du temps de calcul était nécessaire dans ce contexte. Quelques outils ont été implémentés pour traiter de lourds tractogrammes sur le serveur Mammouth Parallèle II (MP2) du centre de calcul scientifique de l'Université de Sherbrooke.

D'abord, une stratégie a été développée afin de générer un tractogramme sur plusieurs noeuds de calculs simultanément. Cela a nécessité une couche d'abstraction pour l'exécution des scripts qui ne se fait généralement que sur un serveur. Le script mis sur pied utilise l'outil de lancement de tâches intelligent **Smart-Dispatch**. Aussi, la division des tâches et la fixation des paramètres impliquent des compromis non triviaux à prévoir. Une calculatrice a été créée afin de faciliter la prise de décision en prévision de lancements de commandes sur la grille.

Enfin, la gestion des fichiers de grandes tailles sur plusieurs coeurs de calcul posait un problème d'utilisation de mémoire pour SATA. Plus particulièrement, les tractes doivent être pigées dans un ordre aléatoire et seulement en petite quantité à la fois. Ainsi, il est parfois impossible, en raison des limitations en mémoire, de mélanger l'ordre des tractes d'un fichier entier. Pour remédier à ce problème, une extension à **TractConverter** a été implémentée afin de charger aléatoirement quelques fibres en mémoire tout en gardant le suivi de leur ordonnancement. Finalement, ces contributions seront mises à disposition du laboratoire ou accompagnées à l'implémentation de SATA et prochainement intégrées à SCILPY.

Perspectives Parmi les multiples problématiques identifiées dans ce mémoire, une semble particulièrement importante. Les faisceaux sont parfois très difficiles à saturer, requérant des millions d'amorces et de grandes ressources computationnelles. La répartition uniforme des amorces dans le cerveau est nécessaire pour éviter les biais provenant de faux négatifs. Cependant, cette méthode s'avère inefficace, car près de la moitié des tractes seront rejetées par le filtrage. Pour cela, il serait intéressant d'étudier l'emplacement des amorces provenant des tractes sauvegardées. Pour améliorer le rendement, l'amorçage de la tractographie pourrait être dirigé par une carte pondérée par les statistiques des points initiaux à succès. Du coup, d'éventuelles problématiques concernant l'initialisation des tractes pourraient aussi être identifiées. D'ailleurs, cette idée peut être extrapolée en intégrant aussi des paramètres de tractographie à cette carte. Ainsi, en chaque point du cerveau, les conditions optimales pourraient être

CONCLUSION

étudiées, sous plusieurs aspects, pour donner le meilleur tractogramme possible.

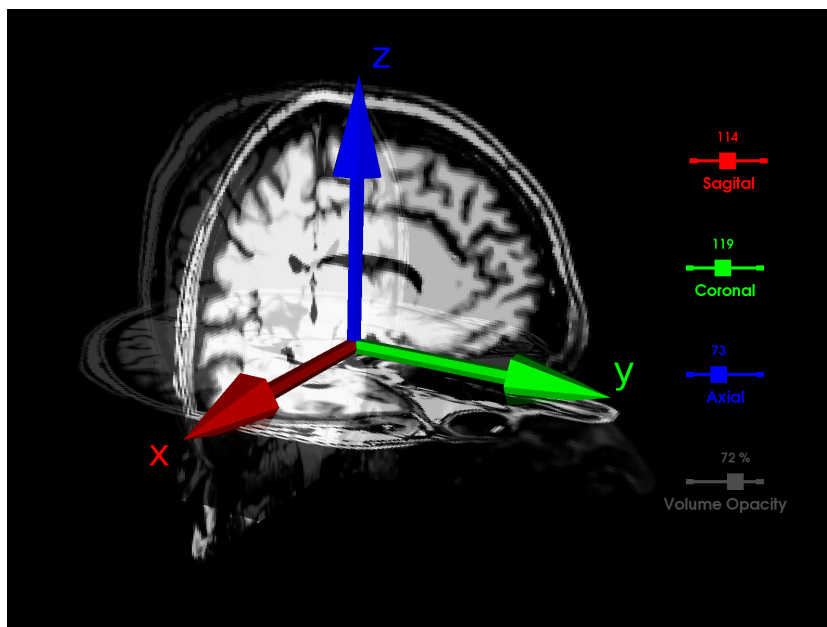
Dans un avenir rapproché, les tractogrammes seront légers, portables et riches d’information. De nouvelles méthodes en tractométrie permettent d’éliminer la redondance (COMMIT [Daducci et al. \[2015\]](#)) et de simplifier la représentation des tractes (QuickBundle [Garyfallidis et al. \[2012\]](#)). Aussi, l’incompatibilité entre formats de fichiers et l’absence de standards en terme d’espace géométrique créent de dures embuches en neuroimagerie. En effet, il est parfois très difficile de contrôler la source de variations et de problèmes dans le traitement des données. À ce sujet, les travaux en cours de Marc-Alexandre Côté, dans la bibliothèque Python la plus importante en neuroimagerie [NiBabel](#), apportent présentement des solutions prometteuses.

“L’approche globale est le futur de la tractographie”, a dit Gabriel Girard pour conclure sa soutenance de thèse cette année. En incorporant de plus en plus d’indices et de contraintes au traitement d’image, la tractographie du futur sera plus quantitative, reproductible et près de la véritable anatomie. Aussi, combinée à d’autres modalités comme l’IRM fonctionnelle, l’électroencéphalographie ou la magnétoencéphalographie, la dissection virtuelle deviendra très puissante. Évidemment, la puissance de calcul des ordinateurs est déterminante des limites de la dissection virtuelle cérébrale. Cependant, c’est le sens critique d’un chercheur dévoué uni à la créativité d’un esprit ouvert qui les dépassera.

Annexe A

Encodage colorimétrique

Afin de simplifier et clarifier la visualisation d'images de dimensionnalité supérieure, un encodage standard colorimétrique est attribué aux objets graphiques pour visualiser leur composante directionnelle. La direction x est encodée en rouge (R), y, en vert (G) et z en bleu (B). Les directions composées de combinaisons linéaires (x, y, z) sont représentées par la couleur (R, G, B) de l'espace colorimétrique RGB. L'illustration suivant montre le standard utilisé. Aussi, les coupes anatomiques correspondent aux plans indiqués.



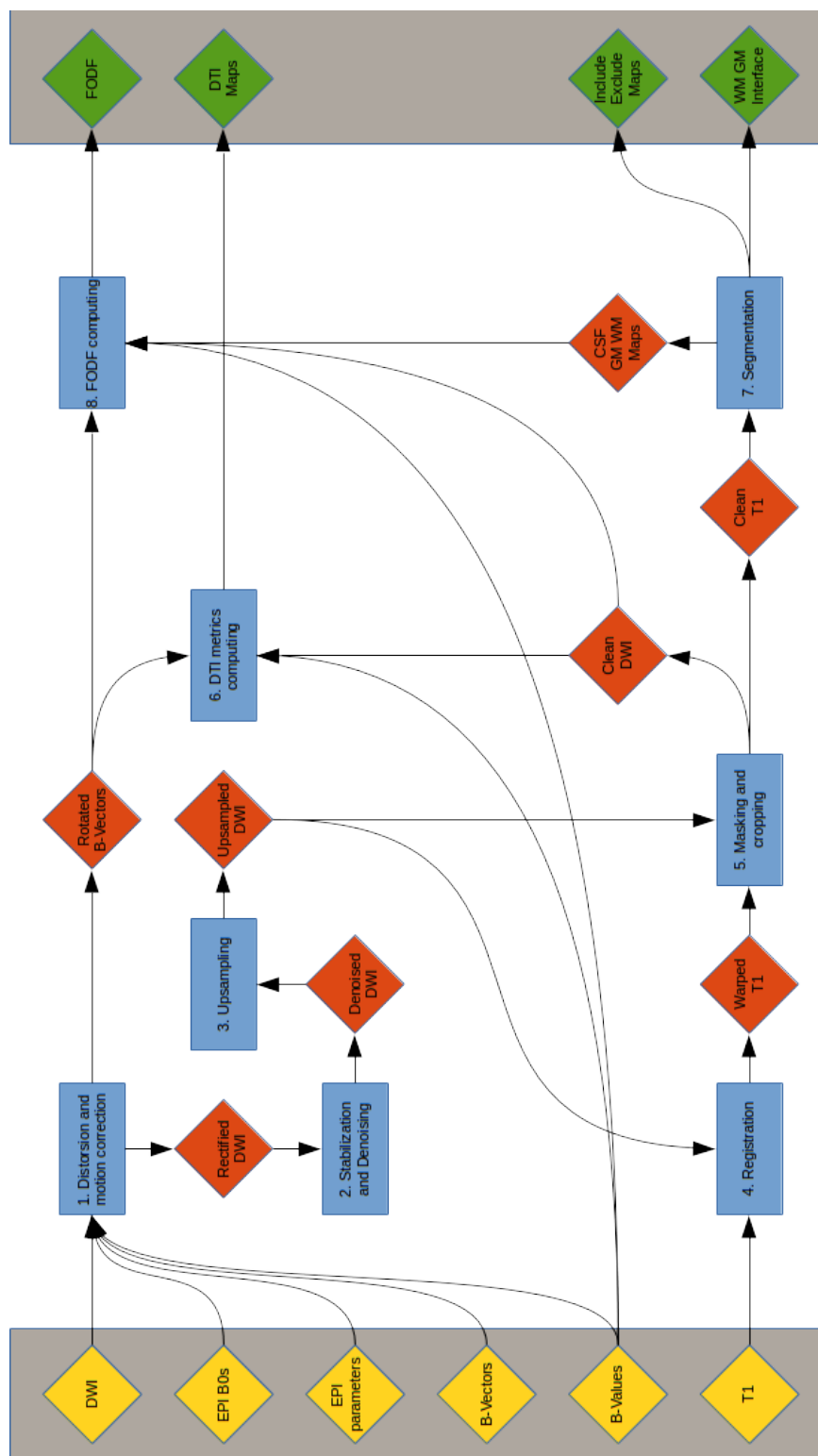
Coupe	Plan
Axiale	XY
Coronale	XZ
Sagittale	YZ

Annexe B

Pipeline de traitement de signal IRMd

Les différentes composantes du pipeline du traitement d'IRMd pour effectuer la tractographie sont présentées dans le tableau suivant. Ensuite, un schéma conceptuel montre les détails de l'interaction entre les entrées et sorties de chacune d'entre elles.

Entrées
<ul style="list-style-type: none"> — Image de diffusion par séquence Echo-Planar-Imaging (EPI) <ul style="list-style-type: none"> — Image de diffusion — Image de diffusion $B = 0$ de direction d'encodage inverse — Paramètres d'acquisition EPI (temps d'espace d'échos et direction d'encodage) — Valeurs et vecteurs de l'espace de diffusion — Image anatomique T1
Traitement
<ol style="list-style-type: none"> 1. Correction de mouvement et de distorsion 2. Débruitage 3. Surrésolution pour recalage avec image anatomique 4. Recalage de l'anatomie sur le signal de diffusion surrésolu 5. Masquage et coupe des régions inutilisées des images. 6. Constructions des cartes structurelles de la matière blanche (1, 2) 7. Segmentation anatomique (3, 4, 5, 6) 8. Calcul des fonctions de distribution sphérique à haute résolution angulaire (7)
Sorties
<ol style="list-style-type: none"> 1. Tenseurs de diffusion (DTI) 2. Anisotropie fractionnelle (FA) 3. Masque de la matière blanche (WM) 4. Masque de la matière grise (GM) 5. Masque du liquide céphalorachidien (CSF) 6. Cartes de contraintes pour l'algorithme de tractographie Particle Filter Tracking (PFT) 7. Fibre Orientation Distribution Functions (fODF)



Bibliographie

Abhishek Agrawal, Josef P. Kapfhammer, Annetrudi Kress, Hermann Wichers, Aman Deep, William Feindel, Volker K H Sonntag, Robert F. Spetzler, and Mark C. Preul. Josef Klingler's models of white matter tracts : Influences on neuroanatomy, neurosurgery, and neuroimaging, aug 2011. ISSN 0148396X. URL <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage{&}an=00006123-201108000-00011>.

Daniel C. Alexander, Penny L. Hubbard, Matt G. Hall, Elizabeth A. Moore, Maurice Ptito, Geoff J M Parker, and Tim B. Dyrby. Orientationally invariant indices of axon diameter and density from diffusion MRI. *NeuroImage*, 52(4) :1374–1389, 2010. ISSN 10538119. doi : 10.1016/j.neuroimage.2010.05.043.

Yaniv Assaf and Peter J. Basser. Composite hindered and restricted model of diffusion (CHARMED) MR imaging of the human brain. *NeuroImage*, 27(1) :48–58, 2005. ISSN 10538119. doi : 10.1016/j.neuroimage.2005.03.042.

Yaniv Assaf, Tamar Blumenfeld-Katzir, Yossi Yovel, and Peter J. Basser. AxCaliber : A method for measuring axon diameter distribution from diffusion MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 59(6) : 1347–1354, jun 2008. ISSN 07403194. doi : 10.1002/mrm.21577. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506799><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4667732>.

Brian B. Avants, Nick Tustison, and Gang Song. Advanced Normalization Tools (ANTs). *Insight Journal*, pages 1–35, 2009. URL

BIBLIOGRAPHIE

<ftp://ftp3.ie.freebsd.org/pub/sourceforge/a/project/ad/advants/Documentation/ants.pdf>.

Peter J Basser, J Mattiello, and D LeBihan. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical journal*, 66(1) :259–67, jan 1994. ISSN 0006-3495. doi : 10.1016/S0006-3495(94)80775-1. URL <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1275686&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

Peter J. Basser, Sinisa Pajevic, Carlo Pierpaoli, Jeffrey Duda, and Akram Aldroubi. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44(4) :625–632, oct 2000. ISSN 07403194. doi : 10.1002/1522-2594(200010)44:4<625::AID-MRM17>3.0.CO;2-O. URL <http://www3.interscience.wiley.com/journal/73503085/abstract><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025519>.

S. Bells, M. Cercignani, S. Deoni, and Y. Assaf. “Tractometry” – comprehensive multi-modal quantitative assessment of white matter along specific tracts. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 19(2009) : 678, 2011. URL <http://cds.ismrm.org/protected/11MProceedings/files/678.pdf>.

Robert Brown. A Brief Account of Microscopical Observations. Technical report, 1827.

Fernando Calamante, Jacques Donald Tournier, Graeme D. Jackson, and Alan Connelly. Track-density imaging (TDI) : Super-resolution white matter imaging using whole-brain track-density mapping. *NeuroImage*, 53(4) :1233–1243, 2010. ISSN 10538119. doi : 10.1016/j.neuroimage.2010.07.024.

Jennifer S W Campbell, Parya MomayyezSiahkal, Peter Savadjiev, Kaleem Siddqi, Ilana R. Leppert, and G. Bruce Pike. Beyond crossing fibers : Bootstrap probabilistic tractography using complex subvoxel fiber geometries. *Frontiers in Neurology*, 5(OCT) :216, oct 2014. ISSN 16642295. doi : 10.3389/fneur.2014.

BIBLIOGRAPHIE

00216. URL <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2014.00216/abstract>.
- Marco Catani and Dominic H. Ffytche. The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain*, 128(10) :2224–2239, 2005. ISSN 00068950. doi : 10.1093/brain/awh622.
- Marco Catani, Robert J. Howard, Sinisa Pajevic, and Derek K. Jones. Virtual in Vivo Interactive Dissection of White Matter Fasciculi in the Human Brain. *NeuroImage*, 17(1) :77–94, sep 2002. ISSN 10538119. doi : 10.1006/nimg.2002.1136. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811902911365>.
- Marco Catani, Matthew P. G. Allin, Masud Husain, Luca Pugliese, Marsel M. Mesulam, Robin M. Murray, and Derek K. Jones. Symmetries in human brain language pathways correlate with verbal recall. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(43) :17163–8, 2007. ISSN 0027-8424. doi : 10.1073/pnas.0702116104. URL <http://www.pnas.org/content/104/43/17163.short>.
- Marco Catani, Flavio Dell’Acqua, Alberto Bizzi, Stephanie J. Forkel, Steve C. Williams, Andrew Simmons, Declan G. Murphy, and Michel Thiebaut de Schotten. Beyond cortical localization in clinico-anatomical correlation. *Cortex*, 48(10) :1262–1287, nov 2012. ISSN 00109452. doi : 10.1016/j.cortex.2012.07.001. URL <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010945212002328>.
- Marco Catani, Michel Thiebaut de Schotten, David Slater, and Flavio Dell’Acqua. Connectomic approaches before the connectome. *NeuroImage*, 80 :2–13, oct 2013. ISSN 10538119. doi : 10.1016/j.neuroimage.2013.05.109. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913006125>.
- Maxime Chamberland, Kevin Whittingstall, David Fortin, David Mathieu, and Maxime Descoteaux. Real-time multi-peak tractography for instantaneous connectivity display. *Frontiers in neuroinformatics*, 8(May) : 59, jan 2014. ISSN 1662-5196. doi : 10.3389/fninf.2014.00059. URL

BIBLIOGRAPHIE

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4038925&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

Maxime Chamberland, Michaël Bernier, David Fortin, Kevin Whittingstall, and Maxime Descoteaux. 3D interactive tractography-informed resting-state fMRI connectivity. *Frontiers in Neuroscience*, 9(August) :1–15, 2015. ISSN 1662-453X. doi : 10.3389/fnins.2015.00275. URL <http://www.readcube.com/articles/10.3389/fnins.2015.00275>.

Hu Cheng, Yang Wang, Jinhua Sheng, Olaf Sporns, William G. Kronenberger, Vincent P. Mathews, Tom A. Hummer, and Andrew J. Saykin. Optimization of seed density in DTI tractography for structural networks. *Journal of Neuroscience Methods*, 203(1) :264–272, jan 2012. ISSN 01650270. doi : 10.1016/j.jneumeth.2011.09.021. URL <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3500612&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

Jonathan D. Clayden, Mark E. Bastin, and Amos J. Storkey. Improved segmentation reproducibility in group tractography using a quantitative tract similarity measure. *NeuroImage*, 33(2) :482–492, nov 2006. ISSN 10538119. doi : 10.1016/j.neuroimage.2006.07.016. URL <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811906007853>.

T. E. Conturo, N. F. Lori, T. S. Cull, E. Akbudak, A. Z. Snyder, J. S. Shimony, R. C. McKinstry, H. Burton, and M. E. Raichle. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(18) :10422–7, 1999. ISSN 0027-8424. doi : 10.1073/pnas.96.18.10422. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10468624>.

Marc-Alexandre Côté, Gabriel Girard, Shengrui Wang, and Maxime Descoteaux. Représentation et segmentation des fibres de matière blanche basées sur les zéros de la transformée en ondelettes et sur l’alignement de séquences. Technical report, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, 2010.

Marc-Alexandre Côté, Gabriel Girard, Arnaud Boré, Eleftherios Garyfallidis, Jean Christophe Houde, and Maxime Descoteaux. Tractometer : To-

BIBLIOGRAPHIE

- wards validation of tractography pipelines. *Medical Image Analysis*, 17(7) :844–857, apr 2013. ISSN 13618415. doi : 10.1016/j.media.2013.03.009. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1361841513000479><http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2013.03.009>.
- Marc-Alexandre Côté, Eleftherios Garyfallidis, Hugo Larochelle, and Maxime Descoteaux. Cleaning up the mess : tractography outlier removal using hierarchical QuickBundles clustering. *Ismrm*, 98(2013) :6046, 2015.
- Alessandro Daducci, Erick Jorge Canales-Rodriguez, Maxime Descoteaux, Eleftherios Garyfallidis, Yaniv Gur, Ying Chia Lin, Merry Mani, Sylvain Merlet, Michael Paquette, Alonso Ramirez-Manzanares, Marco Reisert, Paulo Reis Rodrigues, Farshid Sepehrband, Emmanuel Caruyer, Jeiran Choupan, Rachid Deriche, Mathews Jacob, Gloria Menegaz, Vesna Prckovska, Mariano Rivera, Yves Wiaux, and Jean Philippe Thiran. Quantitative comparison of reconstruction methods for intra-voxel fiber recovery from diffusion MRI. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 33(2) :384–399, 2014. ISSN 02780062. doi : 10.1109/TMI.2013.2285500.
- Alessandro Daducci, Alessandro Dal Palú, Alia Lemkaddem, and Jean Philippe Thiran. COMMIT : Convex optimization modeling for microstructure informed tractography. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 34(1) :246–257, 2015. ISSN 1558254X. doi : 10.1109/TMI.2014.2352414. URL <http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=6884830>.
- Alessandro Daducci, Alessandro Dal Palú, Maxime Descoteaux, and Jean-Philippe Thiran. Microstructure Informed Tractography : Pitfalls and Open Challenges. *Frontiers in Neuroscience*, 10(May), 2016. ISSN 1662-453X. doi : 10.3389/fnins.2016.00247. URL <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2016.00247>.
- Maxime Descoteaux. High Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI). *Wiley Encyclopedia of Electrical and Electronics Engineering*, 2015. doi : 10.1002/047134608X.W8258.

BIBLIOGRAPHIE

- Maxime Descoteaux and Cyril Poupon. Diffusion-Weighted MRI. In *Comprehensive Biomedical Physics*, pages 81–97. Elsevier, 2014. ISBN 978-0-444-53633-4. doi : 10.1016/B978-0-444-53632-7.00306-3. URL <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444536327003063>.
- Maxime Descoteaux, Rachid Deriche, Thomas R. Knösche, and Alfred Anwander. Deterministic and probabilistic tractography based on complex fibre orientation distributions. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 28(2) :269–286, 2009. ISSN 02780062. doi : 10.1109/TMI.2008.2004424.
- Andrey Fedorov, Reinhard Beichel, Jayashree Kalpathy-Cramer, Julien Finet, J-C Fillion-Robbin, Sonia Pujol, Christian Bauer, Dominique Jennings, Fiona Fennessy, Milan Sonka, John Buatti, Stephen Aylward, James V. Miller, Steve Pieper, and Ron Kikinis. 3D slicers as an image computing platform for thw quantitative imaging network. *Magnetic resonance imaging*, 30(9) :1323–1341, 2012. doi : 10.1016/j.mri.2012.05.001.3D.
- Pierre Fillard, Maxime Descoteaux, Alvina Goh, Sylvain Gouttard, Ben Jeurissen, James Malcolm, Alonso Ramirez-Manzanares, Marco Reisert, Ken Sakaie, Fatima Tensaouti, Ting Yo, Jean François Mangin, and Cyril Poupon. Quantitative evaluation of 10 tractography algorithms on a realistic diffusion MR phantom. *NeuroImage*, 56(1) :220–234, jan 2011. ISSN 10538119. doi : 10.1016/j.neuroimage.2011.01.032. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.032><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21256221>.
- Stephanie J. Forkel, Michel Thiebaut De Schotten, Flavio Dell’Acqua, Lalit Kalra, Declan G M Murphy, Steven C R Williams, and Marco Catani. Anatomical predictors of aphasia recovery : A tractography study of bilateral perisylvian language networks. *Brain*, 137(7) :2027–2039, jul 2014. ISSN 14602156. doi : 10.1093/brain/awu113. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24951631>.
- Eleftherios Garyfallidis, Matthew Brett, Marta Morgado Correia, Guy B Williams, and Ian Nimmo-Smith. QuickBundles, a Method for Tractography Simplification. *Frontiers in neuroscience*, 6 :175, jan 2012.

BIBLIOGRAPHIE

- ISSN 1662-453X. doi : 10.3389/fnins.2012.00175. URL <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3518823&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Eleftherios Garyfallidis, Matthew Brett, Bagrat Amirbekian, Ariel Rokem, Stefan van der Walt, Maxime Descoteaux, and Ian Nimmo-Smith. Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data. *Frontiers in neuroinformatics*, 8(February) :8, 2014. ISSN 1662-5196. doi : 10.3389/fninf.2014.00008. URL <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3931231&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Eleftherios Garyfallidis, Marc-Alexandre Côté, Janice Hau, Guy Perchey, Laurent Petit, Stephen C Cunnanne, and Maxime Descoteaux. Recognition of bundles in healthy and severely diseased brains. In *International Society for Magnetic Resonance Imaging (ISMRM)*, 2015.
- Gabriel Girard. *Tractographie de la matière blanche orientée par a priori anatomiques et microstructuels = White matter tractography guided by anatomical and microstructural priors*. Ph.d., Université de Sherbrooke et Université de Nice-Sophia Antipolis, 2016. URL <http://hdl.handle.net/11143/8858>.
- Gabriel Girard, Kevin Whittingstall, Rachid Deriche, and Maxime Descoteaux. Towards quantitative connectivity analysis : Reducing tractography biases. *NeuroImage*, 98 :266–278, sep 2014. ISSN 10959572. doi : 10.1016/j.neuroimage.2014.04.074. URL <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811914003541>.
- Gabriel Girard, Rutger Fick, Maxime Descoteaux, Rachid Deriche, and Demian Wassermann. *AxTract : microstructure-driven tractography based on the ensemble average propagator*, volume 9123 of *Lecture Notes in Computer Science*. Springer International Publishing, Cham, 2015a. ISBN 978-3-319-19991-7. doi : 10.1007/978-3-319-19992-4. URL http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-19992-4_{_}53<http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-19992-4>.

BIBLIOGRAPHIE

- Gabriel Girard, Kevin Whittingstall, Rachid Deriche, and Maxime Descoteaux. Studying white matter tractography reproducibility through connectivity matrices. *International Symposium on Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM'15)*, 2015b.
- P. Guevara, D. Duclap, C. Poupon, L. Marrakchi-Kacem, P. Fillard, D. Le Bihan, M. Leboyer, J. Houenou, and J. F. Mangin. Automatic fiber bundle segmentation in massive tractography datasets using a multi-subject bundle atlas. *NeuroImage*, 61(4) :1083–1099, 2012. ISSN 10538119. doi : 10.1016/j.neuroimage.2012.02.071. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.071>.
- Andrei Irimia, Micah C. Chambers, Carinna M. Torgerson, and John D. Van Horn. Circular representation of human cortical networks for subject and population-level connectomic visualization. *NeuroImage*, 60(2) : 1340–1351, apr 2012. ISSN 10538119. doi : 10.1016/j.neuroimage.2012.01.107. URL <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3594415&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Saad Jbabdi and Heidi Johansen-Berg. Tractography : Where Do We Go from Here? *Brain Connectivity*, 1(3) :169–183, jan 2011. ISSN 2158-0014. doi : 10.1089/brain.2011.0033. URL <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/brain.2011.0033>.
- Mark Jenkinson, Christian F. Beckmann, Timothy E J Behrens, Mark W. Woolrich, and Stephen M. Smith. FSL, 2012. ISSN 10538119.
- Ben Jeurissen, Alexander Leemans, Jacques-Donald Tournier, Derek K. Jones, and Jan Sijbers. Estimating the number of fiber orientations in diffusion MRI voxels : a constrained spherical deconvolution study. *Proceedings of the ...*, 45(5) : 3536, 2010. URL http://cds.ismrm.org/protected/10MProceedings/files/573_{_}808.pdf.
- Ben Jeurissen, Alexander Leemans, Derek K. Jones, Jacques Donald Tournier, and Jan Sijbers. Probabilistic fiber tracking using the residual bootstrap with constrained spherical deconvolution. *Human Brain Mapping*, 32(3) :461–479, may 2011. ISSN 10659471. doi : 10.1002/hbm.21032. URL

BIBLIOGRAPHIE

<http://doi.wiley.com/10.1002/hbm.21032><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21319270><http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hbm.21032/full>.

Derek K. Jones. *Diffusion MRI theory, methods, and applications*. Oxford University Press, 2011. ISBN 9780195369779.

Derek K. Jones, Thomas R. Knösche, and Robert Turner. White matter integrity, fiber count, and other fallacies : The do's and don'ts of diffusion MRI. *NeuroImage*, 73 :239–254, jun 2013. ISSN 10538119. doi : 10.1016/j.neuroimage.2012.06.081. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811912007306>.

Roger J. Jou, N. Mateljevic, M. D. Kaiser, D. R. Sugrue, F. R. Volkmar, and K. A. Pelphrey. Structural neural phenotype of autism : Preliminary evidence from a diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *American Journal of Neuroradiology*, 32(9) :1607–1613, 2011. ISSN 01956108. doi : 10.3174/ajnr.A2558.

Soichiro Kitamura, Kuniaki Kiuchi, Toshiaki Taoka, Kazumichi Hashimoto, Shotarō Ueda, Fumihiko Yasuno, Masayuki Morikawa, Kimihiko Kichikawa, and Toshifumi Kishimoto. Longitudinal white matter changes in Alzheimer's disease : A tractography-based analysis study. *Brain Research*, 1515 :12–18, 2013. ISSN 00068993. doi : 10.1016/j.brainres.2013.03.052.

Denis Le Bihan, E. Breton, D. Lallemand, P. Grenier, E. Cabanis, and M. Laval-Jeantet. MR imaging of intravoxel incoherent motions : application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*, 161(2) :401–7, nov 1986. ISSN 0033-8419. doi : 10.1148/radiology.161.2.3763909. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606299><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3763909>.

E Ludwig and J Klingler. *Atlas Cerebri Humani*. 1956.

Susumu Mori, Barbara J. Crain, V. P. Chacko, and Peter C. M. van Zijl. Three-Dimensional Tracking of Axonal Projections in the Brain by Magnetic

BIBLIOGRAPHIE

- {R}esonance {I}maging. *Annals of Neurology*, 45(2) :265–269, feb 1999. ISSN 0364-5134. URL [http://doi.wiley.com/10.1002/1531-8249\(199902\)45:2{T1\textless}265::AID-ANA21{T1\textgreater}3.0.CO;2-3](http://doi.wiley.com/10.1002/1531-8249(199902)45:2{T1\textless}265::AID-ANA21{T1\textgreater}3.0.CO;2-3).
- Peter F. Neher, Maxime Descoteaux, Jean Christophe Houde, Bram Stieltjes, and Klaus H. Maier-Hein. Strengths and weaknesses of state of the art fiber tractography pipelines - A comprehensive in-vivo and phantom evaluation study using Tractometer. *Medical Image Analysis*, 26(1) : 287–305, dec 2015. ISSN 13618423. doi : 10.1016/j.media.2015.10.011. URL www.elsevier.com/locate/mediawww.sciencedirect.com/science/article/pii/S136184151500153X.
- Franco Pestilli, Jason D Yeatman, Ariel Rokem, Kendrick N Kay, and Brian A Wandell. Evaluation and statistical inference for human connectomes. *Nature methods*, 11(10) :1058–63, sep 2014. ISSN 1548-7105. doi : 10.1038/nmeth.3098. URL <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4180802{&}tool=pmcentrez{&}rendertype=abstract>.
- Caroline Presseau, Pierre Marc Jodoin, Jean Christophe Houde, and Maxime Descoteaux. A new compression format for fiber tracking datasets. *NeuroImage*, 109 : 73–83, 2015. ISSN 10959572. doi : 10.1016/j.neuroimage.2014.12.058.
- David Raffelt, J. Donald Tournier, Stephen Rose, Gerard R. Ridgway, Robert Henderson, Stuart Crozier, Olivier Salvado, and Alan Connelly. Apparent Fibre Density : A novel measure for the analysis of diffusion-weighted magnetic resonance images. *NeuroImage*, 59(4) :3976–3994, 2012. ISSN 10538119. doi : 10.1016/j.neuroimage.2011.10.045.
- Martin Reuter, Nicholas J. Schmansky, H. Diana Rosas, and Bruce Fischl. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *NeuroImage*, 61(4) :1402–1418, 2012. ISSN 10538119. doi : 10.1016/j.neuroimage.2012.02.084.
- Arne K. Seehaus, Alard Roebroek, Oriana Chiry, Dae Shik Kim, Itamar Ronen, Hansjürgen Bratzke, Rainer Goebel, and Ralf A W Galuske. Histological validation of DW-MRI tractography in human postmortem tissue. *Cerebral Cor-*

BIBLIOGRAPHIE

- tex*, 23(2) :442–450, feb 2013. ISSN 10473211. doi : 10.1093/cercor/bhs036. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22345356><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3584953>.
- Robert E. Smith, Jacques Donald Tournier, Fernando Calamante, and Alan Connelly. Anatomically-constrained tractography : Improved diffusion MRI streamlines tractography through effective use of anatomical information. *NeuroImage*, 62(3) : 1924–1938, 2012. ISSN 10538119. doi : 10.1016/j.neuroimage.2012.06.005. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.005>.
- Robert E. Smith, Jacques Donald Tournier, Fernando Calamante, and Alan Connelly. SIFT : Spherical-deconvolution informed filtering of tractograms. *NeuroImage*, 67 : 298–312, feb 2013. ISSN 10538119. doi : 10.1016/j.neuroimage.2012.11.049. URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.049>.
- Robert E Smith, Jacques-Donald Tournier, Fernando Calamante, and Alan Connelly. SIFT2 : Enabling dense quantitative assessment of brain white matter connectivity using streamlines tractography. *NeuroImage*, 119 :338–351, jul 2015. ISSN 1095-9572. doi : 10.1016/j.neuroimage.2015.06.092. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811915005972>.
- Stamatios N. Sotiropoulos, Saad Jbabdi, Junqian Xu, Jesper L. Andersson, Steen Moeller, Edward J. Auerbach, Matthew F. Glasser, Moises Hernandez, Guillermo Sapiro, Mark Jenkinson, David A. Feinberg, Essa Yacoub, Christophe Lenglet, David C. Van Essen, Kamil Ugurbil, and Timothy E J Behrens. Advances in diffusion MRI acquisition and processing in the Human Connectome Project. *NeuroImage*, 80 :125–143, 2013. ISSN 10538119. doi : 10.1016/j.neuroimage.2013.05.057.
- Michel Thiebaut de Schotten, Dominic H. Ffytche, Alberto Bizzi, Flavio Dell’Acqua, Matthew Allin, Muriel Walshe, Robin Murray, Steven C. Williams, Declan G M Murphy, and Marco Catani. Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography. *NeuroImage*, 54(1) :49–59, jan 2011. ISSN 10538119. doi : 10.1016/j.neuroimage.2010.07.055. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381191000055>.

BIBLIOGRAPHIE

- [//dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.055](http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.055)<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811910010281>.
- J. Donald Tournier, Fernando Calamante, and Alan Connelly. MRtrix : Diffusion tractography in crossing fiber regions. *International Journal of Imaging Systems and Technology*, 22(1) :53–66, mar 2012. ISSN 08999457. doi : 10.1002/ima.22005. URL <http://dl.acm.org/citation.cfm?id=2305548.2305557>.
- D S Tuch, J W Belliveau, and V J Wedeen. High angular resolution diffusion imaging of the human brain. *Proceedings of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine*, page 321, 1999.
- David S. Tuch, Timothy G. Reese, Mette R. Wiegell, Nikos Makris, John W. Belliveau, and J. Van Wedeen. High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity. *Magnetic Resonance in Medicine*, 48(4) :577–582, 2002. ISSN 07403194. doi : 10.1002/mrm.10268.
- John Darrell van Horn, Andrei Irimia, Carinna M. Torgerson, Micah C. Chambers, Ron Kikinis, and Arthur W. Toga. Mapping connectivity damage in the case of phineas gage. *PLoS ONE*, 7(5) :e37454, may 2012. ISSN 19326203. doi : 10.1371/journal.pone.0037454. URL <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0037454>.
- Robert S. Vorburger, Carolin Reischauer, and Peter Boesiger. BootGraph : Probabilistic fiber tractography using bootstrap algorithms and graph theory. *NeuroImage*, 66 :426–435, 2013. ISSN 10538119. doi : 10.1016/j.neuroimage.2012.10.058.
- Sjoerd B. Vos, Chantal M W Tax, and Alexander Leemans. Diffusion magnetic resonance imaging and fiber tractography : The state of the art and its potential impact on patient management. *PET Clinics*, 8(3) :279–293, 2013. ISSN 15568598. doi : 10.1016/j.cpet.2013.04.002. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556859813000291>.
- Qian Wang, Pew Thian Yap, Guorong Wu, and Dinggang Shen. Application of neuroanatomical features to tractography clustering. *Human Brain Mapping*, 34(9) : 2089–2102, 2013. ISSN 10659471. doi : 10.1002/hbm.22051.

BIBLIOGRAPHIE

- R. Wang, T. Benner, A .G. Sorensen, and V. J. Wedeen. Diffusion Toolkit : A Software Package for Diffusion Imaging Data Processing and Tractography. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 15 :3720, 2007.
- Demian Wassermann, Nikos Makris, Yogesh Rathi, Martha Shenton, Ron Kikinis, Marek Kubicki, and Carl Fredrik Westin. The white matter query language : a novel approach for describing human white matter anatomy. *Brain Structure and Function*, pages 1–17, jan 2016. ISSN 18632661. doi : 10.1007/s00429-015-1179-4. URL <http://link.springer.com/10.1007/s00429-015-1179-4><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26754839>.
- Terence H. Williams, Nedzad Gluhbegovic, and Jean Y. Jew. The human brain : dissections of the real brain. Technical report, Vitruvial Hospital - University of Iowa, 1997. URL <http://www.vh.org/Providers/Textbooks/BrainAnatomy>.
- Jason D. Yeatman, Robert F. Dougherty, Nathaniel J. Myall, Brian A. Wandell, and Heidi M. Feldman. Tract Profiles of White Matter Properties : Automating Fiber-Tract Quantification. *PLoS ONE*, 7(11) :e49790, jan 2012. ISSN 19326203. doi : 10.1371/journal.pone.0049790. URL <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0049790>.
- Jason D Yeatman, Brian A Wandell, and Aviv A Mezer. Lifespan maturation and degeneration of human brain white matter. *Nature communications*, 5 :4932, jan 2014. ISSN 2041-1723. doi : 10.1038/ncomms5932. URL <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4238904&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Fang Cheng Yeh, David Badre, and Timothy Verstynen. Connectometry : A statistical approach harnessing the analytical potential of the local connectome. *NeuroImage*, 125 :162–171, 2016. ISSN 10959572. doi : 10.1016/j.neuroimage.2015.10.053.
- Ting Shuo Yo, Alfred Anwander, Maxime Descoteaux, Pierre Fillard, Cyril Poupon, and T. R. Knösche. Quantifying brain connectivity : A comparative tractography study. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in*

BIBLIOGRAPHIE

Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics), 5761 LNCS(PART 1) : 886–893, 2009. ISSN 03029743. doi : 10.1007/978-3-642-04268-3_109.

Yongyue Zhang, Michael Brady, and Stephen Smith. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(1) :45–57, jan 2001. ISSN 02780062. doi : 10.1109/42.906424. URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11293691>.